

Contribution à l'Etude des Réticuloses Cutanées Malignes

(A propos de 3 nouvelles Observations)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 NOVEMBRE 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Daniel GARCIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

Né le 3 Août 1925 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1953

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES RÉTICULOSES CUTANÉES
MALIGNES

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	HERMANN
Assesseur	GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A	MM. FROMENT
Clinique médicale B	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A	SANTY
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge	BERNHEIM
Clinique ophtalmologique	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique	REBATTU
Clinique urologique	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphie	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCCLOS
Histologie	NOEL
Pharmacie et Pharmacologie	LEULIER
Physiologie	HERMANN
Anatomie pathologique	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	PONTHUS dét. à Beyrouth
Médecine du Travail	MAZEL
Parasitologie et Pathologie exotique	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSEMEL
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Biologie médicale	JOURDAN
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Médecine légale et déontologie	BOURRET
Thérapeutique	LEVRAT
Hygiène	SOHIER
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Chimie organique et Toxicologie	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie	DREVON

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Physique biologique.....	MM. BERGER	Physiologie	MM. CHATONNET
Parasitologie	COUDERT	Biochimie médicale.....	R. CREYSSSEL —
Parasitologie	ROMAN	Bactériologie	A. BERTOYE —
Histologie	TUSQUES	Physiologie	CIER —

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. BRUN	Obstétrique	MM. BROCHIER
Pathologie médicale.....	M. GIRARD	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale.....	P. GIRARD	Anatomie pathologique	A. GUICHARD
Pathologie médicale.....	JEUNE	Anatomie	M. LATARJET
Pathologie médicale.....	VACHON	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie médicale.....	GALY	Oto-rhino-laryngologie	MAYOUX
Pathologie médicale.....	GONIN	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale	BERARD	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale	DARGENT	Dermato-syphiligraphie	THIERS
Pathologie chirurgicale	DESJACQUES	Médecine légale.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale	LABRY		MATHIEU
Pathologie chirurgicale	MANSUY		
Pathologie chirurgicale	A. TRILLAT		
Pathologie chirurgicale	GUILLET		
Orthopédie	J. MARION		

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène	BENAZET
---------------	---------

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GATÉ, Président ; CROIZAT, M. GIRARD, COUDERT, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Contribution à l'Etude des Réticuloses Cutanées Malignes

(A propos de 3 nouvelles Observations)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 NOVEMBRE 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Daniel GARCIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

Né le 3 Août 1925 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1953



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Je lui dédie ce travail. Modeste témoignage
de mon affectueuse reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GATÉ

Professeur de Clinique dermatologique et syphiligraphique

Il nous a toujours accueilli avec la plus grande cordialité. Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur CROIZAT

Nous rendons hommage à la bienveillance avec laquelle il nous a reçu. Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé Marcel GIRARD

Nous gardons un excellent souvenir du semestre passé dans son service, pendant lequel nous avons apprécié son extrême bonté et la valeur de son enseignement.

En acceptant d'être notre juge, il marque encore sa bienveillance à notre égard. Nous l'assurons de notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé COUDERT

Il a bien voulu s'intéresser à cette thèse et accepter d'être parmi nos juges. Nous l'en remercions vivement.

A Monsieur le Docteur DUVERNE
Dermatologiste des Hôpitaux de Saint-Etienne

Au cours d'un semestre passé dans son service, nous avons pu bénéficier de la richesse de ses connaissances et la chaleureuse bonté qu'il prodigue à tous ceux qui l'approchent.

En inspirant le sujet de cette thèse, il nous a toujours guidé de ses conseils précieux, ne ménageant ni son temps ni ses peines. Sa bienveillance pour nous s'est déjà renouvelée maintes fois. Nous lui exprimons notre profond attachement.

Au Docteur Pierre MOREL

Par l'étendue de ses connaissances et la qualité des documents qu'il nous a communiqués, il a été pour nous un guide et un appui très sûr dans l'élaboration de ce travail. Avec nos remerciements sincères.

Aux Docteurs BONNAYMÉ et MOUNIER

Nous voulons les remercier de la part qu'ils ont pris à ce travail.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat de Lyon :

Monsieur le Professeur Agrégé CLAVEL
Monsieur le Professeur GUILLEMINET
Monsieur le Professeur BERTRAND
Monsieur le Professeur MAYOUX
Monsieur le Professeur Agrégé Marcel GIRARD
Monsieur le Professeur Agrégé Paul GIRARD

Internat de Saint-Étienne :

Monsieur le Docteur BÉRARD
Monsieur le Docteur CUILLERET
Monsieur le Docteur BOUQUIN
Monsieur le Docteur MICHELLAND
Monsieur le Docteur DUVERNE
Monsieur le Docteur JOSSERAND
Monsieur le Docteur MULLER

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Monsieur le Docteur FAVRE-GILLY
Monsieur le Docteur GAILLARD
Monsieur le Docteur LOISY
Monsieur le Docteur ROUGIER
Monsieur le Docteur PAYAN

A MES AMIS

A MES CAMARADES DES HOPITAUX DE LYON
ET DE SAINT-ÉTIENNE

HISTORIQUE

La notion de réticuloendothéliose a été très longue à voir le jour : c'est surtout à l'étranger qu'elle s'est élaborée grâce aux travaux allemands et russes sur le système réticuloendothélial.

Les premiers faits cliniques que l'on rapportait à ces affections furent la réticuloendothéliose aiguë du nourrisson de Letterer, de nombreux cas de leucémies à monocytes, des formes atypiques de Hodgkin ou des leucémies atypiques telles que la myélose aleucémique mégacaryocytaire, décrite dès 1934 par Favre, Croizat et Guichard.

Au milieu de faits aussi disparates qu'épars, de premiers essais de classifications se basant sur des considérations très générales, furent tentés par Uehlinger, Epstein, Géry, Guizetti, Pittaluga, etc., distinguant les réticuloses par surcharge et les réticuloses infectieuses. Parallèlement, la question des leucémies à monocytes se développait à mesure que l'on précisait davantage l'origine de ceux-ci : médullaire ou réticuloendothéliale, ce qui conduisait à en distinguer deux types, les leucémies type Nægeli, dans le premier cas, et les leucémies type Schilling, dans le deuxième.

En France, avant 1940, on ne relève que des travaux très fragmentaires : observations de Payenneville, Debeneddeti et Florentin ; observations de Roussy et Oberling de réticulose de l'enfant ; une communication de Dustin et Weill en 1934 sur les réticuloses, en 1938, observations de Sesary d'érythrodermie avec cellules monstrueuses dans le sang circulant.

En fait, ce sont les travaux français qui ont le plus contribué à rassembler sous un même terme tous les cas où existe une prolifération des éléments réticulo-histiocytaires.

En 1941, paraissent coup sur coup, dans la Presse médicale, divers articles qui attirèrent l'attention sur cette question.

Travaux de pédiatres, d'une part : Cathala et Boulenger publient une remarquable observation de réticulose aiguë de l'enfant. Dans la thèse de Boulenger, ces auteurs précisent la place nosologique de l'affection et en étudient les rapports avec la maladie de Hodgkin et les sarcomes. Julien Marie publie la même année un cas de réticulose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson.

Travaux des dermatologues d'autre part : les premières classifications des réticuloses par Sesary basées sur l'aspect cytologique des infiltrats ; le même auteur publie en 1941 une forme cutanée de réticulose aiguë maligne.

En 1942, paraît la thèse de Cazal sur les réticulopathies qui propose le terme de réticulose histiomonocytaire pour englober tous les cas leucémiques et aleucémiques. Important travail suivi quelques années plus tard par la monographie intitulée « La réticulose histiomonocytaire », dans laquelle l'auteur apporte encore plus de clarté en définissant les cadres de cette affection, et en groupant toutes les multiples localisations : peau, ganglions, foie, rate, moelle, os, sein, etc..., autour de l'élément fondamental qui leur donne naissance, la cellule réticulaire qui localement peut édifier sur place des infiltrats de type réticulaire ou histiocytaire ou essaimer dans le sang sous forme de monocytes plus ou moins typiques.

Dès lors, les cadres sont établis, et tous à la fois, dermatologues, hématologues, pédiatres, ont apporté leur contribution à ce vaste regroupement.

Sesary va compléter l'étude des localisations cutanées des réticuloses, les hématologues avec l'école de Montpellier vont étudier les différents aspects sanguins ganglionnaires, spléniques, ou médullaires des réticuloses, leurs formes leucémiques, et crypto-leucémiques. De Graciansky tentera de jeter un pont entre ces deux ordres de travaux, par son livre sur les hémato-dermies, montrant le rôle considérable joué par le derme hémoformateur, le rôle prépondérant des foyers cutanés dans la genèse de ces affections, le caractère dissocié des atteintes du système hémato-poïétique, parfois la généralisation leucémique terminale.

Depuis 1946, des observations sont publiées sans relâche, concernant ces affections, observations des dermatologues avec Degos, de Graciansky, Sesary, Gaté, Le Coulant, Gougerot, Bolgert, Margarot ; observations de médecins : Justin Bezançon, Decourt, Guichard ; observations de pédiatres : Mouriquand, Julien Marie, Huber, Bernheim et François, enfin travaux d'hématologistes avec Cazal, Lucien Léger et bien d'autres. Des essais thérapeutiques, avec la cortisone et l'ACTH, font rebondir le problème.

Depuis lors, de nouveaux essais ont été tentés en vue de faire la synthèse de ces affections, et d'en établir le cadre nosologique. Cazal a créé une entité nouvelle la réticulose histiomonocytaire qui, suivant les cas, peut subir une évolution variable dans ses étapes, mais en général univoque.

De Gracianski ne tente pas l'essai d'unification de ce qu'il considère comme des syndromes voisins mais différents par leurs localisations variées, multiples et par leur évolution.

Il n'en reste pas moins, que pour nous, seuls les caractères cytologiques des infiltrats définissent et séparent ces maladies ; il suffit dès lors de préciser s'il s'agit de monocytes, d'histiocytes, de cellules réticulaires, de plasmocytes, d'histioplasmocytes. C'est bien là ce qu'a voulu Sesary, lorsqu'il tentait le premier, une classification vraiment rationnelle de ces affections, en se basant sur le seul critère histologique, puisque l'étiologie de ces états nous échappe encore totalement.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. B..., 55 ans, est hospitalisé dans le service du Docteur Duverne, en avril 1950, pour une affection cutanée déjà étiquetée en 1948. Depuis une quinzaine d'années le malade présentait une peau sèche finement squameuse, devenue plus érythémateuse depuis sept à huit ans.

En 1948, hospitalisé à l'Antiquaille avec des placards nummulaires infiltrés, vaguement réticulaires et pityriasiques, il avait été présenté à une Société dermatologique, avec le diagnostic de parapsoriasis ou poikilodermie évoluant vers un mycosis fongicoïde mais sans signature histologique de cette évolution. Il fut alors traité au glucantime associé aux vitamines A et D.

En octobre 1949, aggravation des lésions cutanées. En avril 1950, à son entrée à l'hôpital, l'aspect d'érythrodermie desquamative est au second plan, il se présente avant tout avec :

— Des placards nummulaires infiltrés assez confluent de la face et des membres (surtout aux membres supérieurs), de teinte rouge vineuse, desquamatifs - quelques érosions douloureuses sur certaines lésions des membres inférieurs.

— Un état poikilodermique de la peau avec réticulation, télangiectasies, pigmentations sans atrophie nette. Cet état apparaît surtout au niveau des plis, entre les placards nummulaires.

— En quelques points, des taches érythémato-squameuses à type de parapsoriasis.

Une triple biopsie est alors pratiquée.

a) Au niveau de la plaque érythémato-squameuse. La réponse est la suivante : épiderme assez mince avec infiltration régulière, assez dense, polymorphe. Multiplication des cellules conjonctives mais sans le fin réticulum du mycosis.

b) Au niveau d'un élément papulo-squameux : épiderme un peu épaissi, mais irrégulier, très remanié. L'infiltration plus marquée est du même ordre, plus profonde, mixte, toujours sans hypertrophie du réticulum.

c) Au niveau d'une plaque de poikilodermie, épiderme toujours aminci et irrégulier. Infiltration très discrète sans caractère spécial.

En conclusion, l'aspect général ne semble pas devoir être du mycosis (Drs Massia et Coudert).

L'état général est bon, le prurit est léger. Un traitement radiothérapique par champs séparés est alors entrepris (Docteur Picot) sur le visage et les membres, sous contrôle d'hémogrammes réguliers. Ce traitement doit être interrompu à deux reprises en raison d'une anémie transitoire jugulée par la vitamine B12 et les extraits hépatiques. Une numération a montré une leucocytose passagère à 20.900 globules blancs avec granulopénie à 42 %. Dans l'ensemble, le traitement a été bien supporté sans asthénie notable, et les lésions se sont affaïssées, remplacées par des pigmentations brunâtres. Quelques lésions infiltrées persistent sur un fond érythémateux, avec un léger prurit. Le malade quitte le service fin juillet 1950.

En septembre 1950, le prurit a disparu, le malade accuse une certaine lassitude, mais on ne constate pas d'aggravation.

En **octobre 1950**, rechute avec altération de l'état général, reprise du prurit. Les lésions en évolution ont un aspect cyanotique qui contraste avec la pigmentation brunâtre des éléments guéris, donnant à la peau un aspect bigarré. Quelques ulcérations douloureuses des pieds sont apparues, des squames croûteuses recouvrant d'autres éléments.

Discrètes adénopathies dans tous les territoires paraissant relever du grattage et de l'ulcération de quelques lésions. L'hémogramme montre une anémie à 3.300.000, avec thrombocytopénie aux environs de 100.000.

Après quelques semaines d'attente, irradiation prudente des pieds qui sont très douloureux du fait des ulcérations. Résultat local favorable à la fin novembre. Hémogramme plus satisfaisant.

Mais bientôt surviennent des érosions des mains très douloureuses et après avoir remonté l'état général, irradiation des mains et des membres supérieurs suivie d'une chute globulaire rapide, et d'une amélioration notable des lésions. Le malade reste au repos avec vitamine B12 et extraits hépatiques.

En raison des lésions non irradiées ou résistantes aux rayons, un traitement de glucantime est entrepris ; d'abord bien supporté, il améliore le malade qui souffre moins, reprend 3 kilos et cicatrise en partie ses lésions, mais des épisodes diarrhéiques surviennent et se rapprochent, obligeant à interrompre le glucantime au bout de six semaines ; la diarrhée cesse immédiatement.

L'amélioration n'a été que passagère, et avant même l'arrêt du glucantime le malade amorce une nouvelle poussée avec un gros élément en macaron de la région frontale et un érythème du tronc qui souligne mieux l'aspect poïkilodermique. Fin mars 1951, l'état du malade s'aggrave avec apparition d'ulcérations et de croûtes. Le prurit augmente. C'est à cette époque qu'on détruit à la diathermocoagulation une lésion toute différente de la base du cou, dont l'examen histologique donna l'aspect d'un épithélioma spino-cellulaire.

En **avril 1951**, l'état s'aggrave encore du fait de lésions ulcérées interminables des pieds et des oreilles, qui voisinent avec des lésions très polymorphes revêtant tous les types déjà décrits, la plupart purpuriques. Adénopathies multiples. Sensations de douleurs ou de brûlures suivant l'état des lésions.

Etat général médiocre. Hémogramme avec 2.430.000 globules rouges. Leucopénie à 5.300. Formule pratiquement normale.

Les dernières séances de rayons X remontent au début de l'année, aussi décide-t-on d'entreprendre un traitement aux moutardes azotées. Deux séries

rapprochées de caryolysine de cinq jours chacune (à raison de 5 milligrammes par jour) et suivies de quelques injections de thiomalate de soude. La caryolysine est mieux supportée que le thiomalate qui provoque de petits shocks.

Résultat clinique assez favorable avec cicatrisation des ulcérations et désinfiltration d'ensemble des lésions, disparition presque complète des douleurs.

Mais, sans aggravation de l'anémie, apparition après la deuxième série d'une leucopénie à 1.730 globules blancs et d'une hypo-granulocytose à 30 %. Une fois la formule sanguine restaurée, on reprend une troisième série de caryolysine bien supportée, mais qui altère à nouveau la formule : 1.920 globules blancs, 18 % de polynucléaires, avec thrombocytopenie à 60.000. L'anémie ne se modifie pas. Après avis du Docteur Muller, une transfusion est effectuée qui entraîne un petit shock mais modifie favorablement l'hémogramme, et à la fin de juin 1951 le malade peut de nouveau quitter l'hôpital avec un état cutané très amélioré.

Bientôt apparaît une température subfébrile avec des poussées thermiques plus élevées. Fin juillet, on le revoit avec de nouvelles lésions érosives infiltrées compliquées d'infection staphylococcique avec suppuration bâtarde et nécrose superficielle. Dans la région sous-scapulaire gauche, une grosse tuméfaction inflammatoire anthracôïde fait hésiter sur sa nature véritable : anthrax sur terrain débilité ou tumeur mycosique ?... L'adiazine qui assèche les autres lésions ne le modifie pas malgré l'élimination d'un escarre central.

Le malade dont l'état général est médiocre, avec température subfébrile, petit disque d'albumine, entre dans le service pour la troisième fois en **octobre 1951**. L'hémogramme montre une persistance de l'anémie à 3.300.000 avec leucocytose à 11.000 et polynucléose à 78 %. On trouve alors pour la première fois **des formes jeunes parmi les mononucléaires**.

Quelques séances de radiothérapie sont entreprises, sur la lésion tumorale sous-scapulaire qui s'affaisse et commence à se combler et à s'épidermiser.

Au début de novembre 1951, les lésions cutanées se remettent à évoluer, la température est subfébrile, on découvre une splénomégalie avec hépatomégalie. Quelques adénopathies sans spécificité. L'hémogramme montre une anémie persistante, 52 % P. N. Toujours de nombreux monocytes jeunes et 16.000 plaquettes.

A la mi-novembre, après avoir pris contact avec le Professeur Agrégé Berger et le Docteur Creyssel, devant la reprise d'évolution des lésions cutanées, on tente un dernier effort thérapeutique, et l'on fait absorber au malade une dose de 2 millicuries de **phosphore radio-actif** (solution de phosphate de soude).

Pas d'incidents immédiats, mais apparition précoce dès le troisième jour d'une somnolence qui ne quittera plus guère le malade, et d'une recrudescence de son asthénie, de plus, action sur la formule sanguine avec granulopénie à 36 %, anémie à 2 millions, hypoplaquetose à 70.000. Persistance de monocytes jeunes. L'hypertrophie splénique subsiste, les lésions cutanées ne sont pas modifiées, les ulcérations restent très douloureuses, le malade est mis à un traitement comprenant : vitamines B12, hépagyl 100, laroscorbine.

On envisage l'éventualité de transfusions, mais en une dizaine de jours, mises à part les douleurs, dues aux ulcérations, il s'améliore un peu, et les hémogrammes s'améliorent avec quelques fluctuations.

En décembre, au contraire, l'état général s'aggrave, anorexie presque complète, amaigrissement considérable. Nouvelles chutes des globules rouges et des plaquettes, adénopathies inguinales plus marquées, les ulcérations deviennent plus cyaniques, la sensation douloureuse à leur niveau fait place à une impression de brûlure, le malade se plaint d'une sécheresse de la bouche qui s'accroît de plus en plus.

Le 18 décembre, 12 % de cellules réticulaires sont signalées dans la formule sanguine; après une première petite transfusion, une deuxième transfusion plus importante l'améliore un peu, sans être choquante comme la première, une troisième transfusion de 400 cc. le 31 décembre est très mal supportée, pendant cette période de transfusions les hémogrammes s'améliorent un peu. Certains mêmes ne montrent plus de cellules réticulaires, de même on constate une certaine amélioration clinique transitoire, avec cependant persistance des brûlures cutanées et de la sécheresse buccale. Dans le courant du mois de janvier 1952, l'état général décline peu à peu tandis que la peau se cicatrise et devient dans l'ensemble plus sèche. Le chiffre des globules rouges est passé de 3 à 4.000.000 avec leucocytes entre 11 et 13.000, les granulocytes s'abaissent jusqu'à 20 %, à un examen, tandis que les cellules réticulaires se retrouvent maintenant à tous les examens.

Cependant, d'énormes ganglions indolores, mobiles, et mous, sont apparus aux deux aînes, puis dans le triangle de Scarpa et dans l'aisselle droite, une importante diarrhée subsiste pendant plusieurs jours, la rate n'est plus perçue.

La peau s'améliore un peu au fur et à mesure que le malade s'affaiblit et souffre moins, n'accusant plus qu'une sécheresse de la bouche et une certaine dysphagie.

A la mi-février, il demande à partir chez lui, où il meurt le 29 février.

Il n'a pas été pratiqué de myélogramme, ni d'adénogramme, le malade s'y étant toujours refusé, il n'y a pas eu d'autopsie.

Ultérieurement, il nous a été donné de pouvoir faire réexaminer et les hémogrammes et la dernière biopsie cutanée.

Hémogramme (Dr Morel) : l'aspect des cellules qui occupent 90 % des éléments leucocytaires est caractéristique de la réticulose aiguë maligne. Les noyaux grimaçants, boursoufflés se présentent sous les aspects les plus divers en jeu de patience, plurilobés, mûriformes, en ailes de papillons, parfois nettement en amitose.

Fait important, la chromatine est pratiquement toujours du type histiocyttaire, c'est-à-dire peignée et non réticulée, les noyaux touchent en général sur plusieurs endroits aux bords de la cellule, les nucléoles sont exceptionnels, sauf dans les cellules de très grande taille : ils sont généralement bleu foncé.

Le protoplasme est assez monomorphe dans ses affinités tinctoriales, d'une basophilie légère renforcée à la périphérie, soit sur le pourtour, soit plus fréquemment sur les petits côtés du protoplasme rectangulaire par un mince liseré très basophile. Parfois il existe de petits amas de granulations azurophiles. Il existe enfin des éléments de la lignée plasmocytaire généralement adultes, avec de temps en temps des éléments plus jeunes à protoplasme

hyperbasophile comme celui de la cellule de Türck, à archoplasme chromophile net, que l'on interprète comme des proplasmocytes.

Enfin, il existe également de rares cellules géantes à noyaux particulièrement contournés, ressemblant à celles des organes hématopoïétiques des réticuloses décrites par Cazal.

Biopsie cutanée de 1951. (Examen : Drs Massia et Coudert.)

Coupe oblique rendant compte cependant d'un épaissement et d'un état végétant et macéré de l'épiderme. Le chorion sous-épidermique est le siège d'une infiltration limitée, l'hypertrophie du réticulum se trouve en plages restreintes, avec œdème interstitiel et atrophie du derme. L'infiltration elle-même est à prédominance monocytaire sur une trame histiocytaire.

« En somme, nous sommes bien en présence d'une réticulose à forme de mycosis fongoïde, à début poikilodermique très ancien, avec apparition de cellules réticulaires sanguines à la phase terminale, ayant coïncidé avec un traitement au P.32. La maladie ayant résisté aux moutardes azotées et à la radiothérapie, malgré une radio-sensibilité passagère. »

OBSERVATION II

(parue dans le « Lyon Médical », juin 1952)

M. C. A..., 62 ans, chauffeur-mécanicien, hospitalisé pour la première fois en août 1951, avec une érythrodermie généralisée très prurigineuse, précédée de quelques mois par un prurit très important gênant le sommeil du malade, et entraînant d'importantes lésions de grattage, infiltration cutanée par zones avec adénopathies multiples et petite tuméfaction hypodermique sous-costale droite très douloureuse à la pression, ayant l'aspect d'un névrome.

Au cours de cette première hospitalisation d'un mois, le malade se présente comme une érythrodermie avec hyperkératose sous-unguéale, et palmo-plantaire volumineuse. Polymicro-adénopathies sans signes viscéraux, excellent état général. Tous les examens, y compris la recherche de l'arsenic, sont négatifs, sauf une anémie à 3.400.000 globules rouges et une éosinophilie à 7 %, urée sanguine à 0,50 pour mille, ni sucre, ni albumine dans les urines, protéinémie 38 grammes, tests hépatiques négatifs, lésion cutanée, et prurit s'amendement un peu sous l'effet d'un traitement désensibilisant, calmant, et anti-histaminique. Tubages duodénaux sans effet.

Depuis lors, le malade a fait à plusieurs reprises des poussées sans élévations thermiques, intéressant toute la surface du corps et la face, avec œdème des pieds et des mains mais conservation d'un bon état général et persistance d'un prurit intolérable.

En **novembre 1951**, le malade se fait à nouveau hospitaliser pour la même raison, des hémogrammes successifs montrent une anémie presque constante, mais surtout une leucocytose entre 16.000 et 22.000 globules blancs avec formule à peu près équilibrée en dehors d'une éosinophilie constante, irrégulière, ne dépassant pas 8 %.

Première biopsie cutanée : léger épaissement de l'épiderme, légère parakératose par endroit, pas de kératose en dessous, infiltration discrète, mais irrégulière envoyant des prolongements dans la profondeur. L'aspect n'est ni celui d'un arsenicisme chronique, ni d'un mycosis : lésion irritative d'aspect non spécifique. Le myélogramme est normal, un abcès de fixation entraîne une amélioration de l'état cutané et de l'état général. En janvier 1952, biopsie ganglionnaire à la suite de laquelle se produit une suppuration ennuyeuse guérie par la Fontamide per os, l'érythème et l'infiltration diminuent et le malade part faire une cure thermique dont il ne tire aucun bénéfice. Sur ces entrefaites est parvenu le résultat de l'**examen histologique ganglionnaire** :

« Ganglion modifié dans lequel le centre germinatif n'est plus individualisé. Trame réticulaire et conjonctive très exagérée et hypertrophiée mais sans réticulum fin. Nombreuses cellules conjonctives du type histiocytaire, persistance de quelques îlots monocytaires, pas de cellules de Sternberg, assez nombreux vaisseaux. Il semble en certains endroits que le centre germinatif s'est différencié, et que les cellules lymphoblastiques sont revenues à l'état d'histiocytes, il s'agit vraisemblablement d'une réticulose de type histiomonocytaire probable. »

En avril 1952, semi-téléradiothérapie, en quatre champs, malgré un hémogramme très mauvais au départ, puisque le malade présentait une anémie à 2.500.000 globules rouges, 15.200 globules blancs, 27 % d'éosinophiles, 73 % de poly au total. Vitaminothérapie, extraits hépatiques et fer associés. Au cours du traitement, l'hémogramme devient meilleur puis subit quelques fluctuations. A la fin du traitement, amélioration clinique considérable, l'érythème a vite pâli, la peau a repris sa souplesse, il ne persiste qu'un peu d'œdème malléolaire, l'hyperkératose palmo-plantaire disparaît plus lentement, le prurit persiste et seul le 4.560 R.P. finit par le soulager. Depuis dix mois, le malade va bien, mais conserve une certaine lassitude et un peu de prurit, cependant on assiste depuis peu à une réapparition des lésions par petits placards rappelant l'érythème prémycosique, les ganglions ont un peu augmenté ; l'anémie qui s'était amendée et les éosinophiles reparaissent, la leucocytose qui avait cédé à la radiothérapie a reparu peu après, **une biopsie cutanée récente** d'un des nouveaux éléments cutanés confirme cette fois entièrement le diagnostic de réticulose histiomonocytaire, à prédominance histiocytaire peu infiltrante, peu dégénérative (Drs Massia et Coudert).

« L'épiderme présente des bourgeons massifs et carrés avec une discrète infiltration histiocytaire.

Le chorion et les gaines périvasculaires sont le siège d'une infiltration en nappes nettement limitées (aspect rappelant les sarcoïdes). Leur structure présente une hypertrophie très dense du réticulum avec disparition des fibrilles conjonctives.

Les cellules sont en majorité des histiocytes tassés les uns contre les autres. Parfois, le noyau prend un aspect monocytoïde. Plus rarement, il s'hypertrophie, peut présenter deux caryosomes, mais n'est jamais franchement géant.

Il existe dans le derme sous-jacent des plages d'œdème et de dégénérescence acidophile des faisceaux conjonctifs sans réaction cellulaire. Les vaisseaux voient leur épithélium se fondre dans l'hypertrophie réticulaire.

L'aspect est celui d'une réticulose histiomonocytaire à prédominance histiocytaire assez peu infiltrante et assez peu dégénérative.

(L'aspect histologique rappelle étonnamment la forme décrite récemment par les auteurs italiens). »

Nous continuons à suivre l'évolution de ce malade qui, à deux reprises différentes, a fait ces mois derniers des accidents infectieux à type d'adénophlegmon qu'il fallut inciser, mais aucun élément nouveau ne figure dans la formule sanguine.

OBSERVATION III

Mme G... M., 65 ans, envoyée dans le service par le Docteur Duverne pour réticulose. L'interrogatoire révèle que son mari est décédé de tuberculose pulmonaire, que la malade a perdu un enfant en bas âge, mais qu'elle a deux enfants en bonne santé. Elle a présenté il y a très longtemps un érysipèle de la face. Le début de la maladie s'est fait il y a deux ans, en 1951, dans la région dorsale (peu après l'application d'un révulsif) par l'apparition d'une rougeur avec prurit extrêmement important; après chaque poussée érythrodermique, la peau subit une petite desquamation fine et furfuracée, l'évolution s'est faite par poussée, avec accalmie mais aggravation à chaque nouvelle poussée, apparition concomitante de ganglions.

A l'entrée dans le service, le 20 mars 1953, la malade se présente avec un syndrome cutanéoganglionnaire sans lésion viscérale apparente, les éléments cutanés sont de taille variable, d'aspect un peu polymorphe, les uns en petits médaillons, ou en petits placards, surélevés et séparés par des intervalles de peau saine, les autres, en larges plaques de teinte rouge cendré un peu cuivré; les intervalles de peau saine sont plus marqués au niveau des membres et plus rares sur le tronc, partout il existe une infiltration cutanée donnant à la peau un aspect lardacé, une consistante rénitente de caoutchouc congloméré, la teinte est bien particulière, il existe une pigmentation variable dans ses degrés, un peu ardoisée en certains endroits, cuivrée dans l'ensemble. Lésion et pigmentation sont d'ailleurs plus marquées aux plis, ganglions axillaires gros comme des œufs de pigeon, prurit très important, l'examen général montre au cœur un petit souffle systolique certainement fonctionnel, tension artérielle : 17/8; ni le foie ni la rate ne sont perçus, pas d'albumine dans les urines, le culot urinaire est normal. Fibrinogène normal. Augmentation modérée des γ globulines. Urée à 0 gr. 25. Protéines totales 54 gr.; rapport sérine sur globuline = 1,7. Depuis son entrée dans le service, la malade a reçu un traitement semi-téléradiothérapique, en plusieurs champs, pendant un mois, les lésions cutanées ont cependant persisté, la peau est moins infiltrée, mais l'aspect persiste surtout aux membres inférieurs qui sont œdémateux et indurés. La formule sanguine qui montrait 5 millions de globules rouges, 34.400 globules blancs, 110.000 plaquettes (P. N. : 40, éosinophiles : 2, grands monocytes : 8, moyens monocytes : 21 et 29 cellules réticu-

laïres) au départ, ne montre plus que 4 millions 130.000 globules rouges, 5.200 globules blancs, 50.000 plaquettes (polynucléaires : 32, éosinophiles : 5, grands monos : 6, moyens monos : 35 et 22 cellules réticulaires). La malade présente une température à 40° avec un état septicémique dont le point de départ correspond à un abcès très profond de la cuisse qu'il fallut drainer, il faut signaler qu'à cette période les lésions cutanées s'améliorèrent considérablement. Quelques semaines plus tard, celles-ci se mirent de nouveau à évoluer et on assiste parallèlement à un effondrement des globules rouges avec leucocytose. On lutte actuellement contre ces perturbations sanguines par des transfusions répétées qui restaurent peu à peu le taux des éléments sanguins. La malade est actuellement surveillée par le service.

Biopsie cutanée (face antéro-externe de la cuisse), épiderme légèrement épaissi et kératosique, par ailleurs normal, en dessous, placards d'infiltration cantonnés dans le derme superficiel et remarquablement limités autour des vaisseaux. Infiltration du type histiocytaire et monocytaire, avec présence de vaisseaux altérés et des cellules endothéliales pénétrant dans la lumière de ceux-ci, il s'agit d'une réticulose histiomonocytaire certaine (Drs Massia et Coudert).

Sur le thorax, l'examen histologique d'une lésion a le même aspect que précédemment.

Hémogramme (Dr Morel) : Dans le sang il existe des cellules de 15 millimètres à allure blastique par leurs noyaux très volumineux occupant les trois quarts de la cellule, d'aspect boursoflé et tomenteux, nucléoles très fréquents, volumineux, bleu nuit. Devant de tels éléments que nous appellerons monoblastes (par la couleur basophile du protoplasme, l'absence de granulations, les peroxydases négatives et la taille) on ferait le diagnostic aussi bien de leucose aiguë que de réticulose aiguë maligne, le reste de la formule est constitué par 57 polynucléaires neutrophiles, éosinophiles : 3, lymphocytes : 4, monocytes : 9, et monoblastes : 27.

Myélogramme (Dr Morel) : Nous nous attendions à une moelle envahissante, ce qui n'est pas le cas, la série « réticulaire » est augmentée et présente des foyers d'infiltrations locaux assez impressionnants mais ce n'est pas une métaplasie diffusante, il y a dans la moelle deux types de cellules : des monoblastes et des histioblastes qui ne ressemblent pas à ceux du sang et des éléments histiocytaires avec noyaux contournés ou franchement riedéri-formes. Nous pensons à une origine cutanée des éléments blastiques du sang.

CHAPITRE PREMIER

PLAN

Les trois cas que nous rapportons semblent bien devoir se rapporter à cette entité clinique nouvelle définie par Cazal : la réticulose histiomonocytaire : prolifération métaplasique (envahissante et systématisée) des cellules réticulaires et histiocytaires, avec passage dans le sang des monocytes plus ou moins typiques; l'unité de cette affection étant réalisée par la présence des cellules réticulaires qui peuvent demeurer sur place (la peau, dans les cas considérés), se mobiliser dans les espaces lacunaires ou lymphatiques sous forme d'histiocytes, ou être lancés dans la circulation sous forme de monocytes d'âge différent. La prolifération au niveau de ces trois territoires caractérise la réticulose histiomonocytaire vraie, totale, de deux seulement de ces territoires, la réticulose histiomonocytaire partielle.

Il apparaît donc que de tels états se définissent d'après deux ordres d'examens, ceux-ci doivent être pratiqués nécessairement pour déceler et situer ces affections :

1° Des biopsies avec étude histologique permettant de mettre en évidence les infiltrations réticulohistiocytaires au niveau de la peau, des ganglions, de la rate ou du foie.

2° Des examens hématologiques pour déceler le passage d'éléments anormaux dans le sang et la moelle, ce que certains appellent « la réticulémie » : ces examens sont l'hémogramme et le médullogramme.

Notre étude va donc comporter plusieurs chapitres :

A. — Un chapitre clinique, avec les signes cliniques, orientant vers ces affections. Il est bien entendu que nous n'aurons en vue, ici, que les localisations cutanées des réticuloses,

reprenant ainsi les travaux de Sesary et de Graciansky, laissant de côté toutes les autres localisations des réticuloses histiomonocytaires : poumon, squelette, pharynx, estomac, sein, foie, système nerveux, décrites par Cazal.

Suivant cet auteur, les formes cutanées représentent du reste près de 25 % des cas sur l'ensemble des observations connues.

- B. — Un chapitre anatomopathologique, avec la signature histologique de ces affections donnée par les ponctions-biopsies de la peau et des ganglions ; les ponctions de rate n'ont jamais eu à être pratiquées chez nos malades.
- C. — Un chapitre hématologique, avec les données de l'héмограмme et du médullogramme.
- D. — Un chapitre concernant l'évolution et le pronostic de ces affections.

Nos trois cas sont indiscutablement malins, le premier cutané pur a entraîné la mort dans un tableau d'hémopathie grave, notre deuxième malade présente une forme mixte, cutanée et ganglionnaire, mais pour l'instant encore aréticulémique, notre troisième malade est une forme cutanée et ganglionnaire, déjà réticulémique.

Nous voudrions donc montrer qu'à travers le déroulement en apparence varié de ces multiples localisations et qu'à travers leur histogénèse variée, il est un processus malin qui fait évoluer la maladie en deux phases : la première préréticulémique où toutes les localisations cutanées et ganglionnaires sont les seuls foyers de réticulopoïèse et constituent toute la maladie, et une deuxième phase réticulémique, où les éléments anormaux issus de ces foyers originels vont faire éclosion dans le sang. Nos trois observations confirment ainsi le rôle cytopoïétique, et cytodiabatique du derme, soulignés par de Graciansky.

- E. — Nous terminerons enfin cette étude par des considérations sur l'étiopathogénie de ces maladies, pour répéter du reste, après bien d'autres, que ces problèmes nous sont encore totalement inconnus.
 - F. — En tout dernier lieu, nous parlerons de nos essais thérapeutiques confrontés avec ceux des autres auteurs.
-

CHAPITRE II

ASPECTS CLINIQUES DES RÉTICULOSES CUTANÉES

A propos des manifestations cutanées, deux notions générales sont devenues maintenant bien classiques. Tout d'abord, le polymorphisme clinique des réticuloses : on sait depuis Sesary qu'il n'existe pas d'aspect cutané spécifique des réticuloses, « pas de réticulides vraies », au sens propre du terme. Aussi, la description clinique des réticuloses est-elle floue et extensible à volonté.

En deuxième lieu, il n'existe pas de concordance ou de superposition entre les manifestations cutanées en clinique quelles qu'elles soient, et la nature cytologique des réticuloses (*largo-sensu*). C'est là un point fondamental sur lequel a beaucoup insisté Sesary, que Nanta avait déjà souligné dans sa thèse en 1912. Cette constatation permet de dire qu'à un aspect cutané donné peuvent correspondre des proliférations cytologiques différentes : l'érythrodermie se voit aussi bien dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann que dans une maladie de Hodgkin, un mycosis fongicoïde ou la réticulose maligne, vraie, œdémateuse et pigmentée. Inversement, une réticulose peut se manifester par des lésions cutanées très dissemblables : érythèmes, nodules, papules, etc...

Ces deux points étant bien acquis, il nous faut préciser que nous allons étudier les formes proprement cutanées.

— Soit que les manifestations cutanées se révèlent comme les premiers signes de la maladie.

— Soit que les manifestations cutanées restent prédominantes au cours de l'évolution.

Nous éliminons donc les manifestations cutanées survenant au cours des grandes réticuloses dans un tableau d'hémopathie à grand fracas, où la participation de la peau n'est plus alors que de tout dernier plan, hormis la signification fâcheuse que prend en général dans ces cas l'apparition de lésions cutanées. Ceci contraste avec la disparition des lésions cutanées à la phase terminale des formes cutanées pures.

Dans ces formes cutanées, il convient d'étudier deux ordres de faits :

- les signes cutanés eux-mêmes ;
- les signes cliniques qui les accompagnent ou qu'il faut rechercher.

1° Les signes cutanés.

Dans nos trois observations, il est une manifestation commune, l'érythrodermie : c'est la plus singulière et la plus évocatrice.

Erythrodermie typique le plus souvent annoncée par un prurit tenace débutant sous forme de plages ou de placards érythémateux qui lentement diffusent à tout le corps, le début se faisant souvent par les membres inférieurs. La peau est d'une rougeur plus ou moins foncée, parfois seulement rosée, parfois au contraire, moirée de brun ; la peau est sèche et épaissie s'accompagnant d'une desquamation en fines lamelles pytriasiformes.

Cette érythrodermie s'accompagne souvent d'un peu de suintement localisé surtout aux zones de flexion, il existe même, dans notre cas n° 2, un œdème sous-cutané, prédominant aux membres inférieurs, mais ayant intéressé également les avant-bras et la face.

Dans aucune de nos trois observations nous n'avons relevé la véritable mélanodermie signalée par Sesary et Baccareda, mais deux fois, nous avons pu noter l'aspect pigmenté brunâtre des lésions. Dans le premier cas, notre malade avait eu franchement des lésions de poïkilodermie, avec atrophie et pigmentation. Dans ce cas également, la peau prit sur la fin un aspect cyanique, s'accompagnant d'une infiltration considérable.

Nous avons relevé à ce sujet, et dans tous les cas, une infiltration particulière, donnant au toucher et à la piquûre, une résistance très spéciale, avec impression de caoutchouc aggloméré.

Le prurit est souvent considérable. Les adénopathies réactionnelles, souvent énormes, sont en faveur d'une hématodermie, mais

bien souvent, rien ne permet de les distinguer de celles que l'on rencontre dans des érythrodermies banales. De plus, la disparition du grattage les fait régresser souvent de façon très importante.

L'érythrodermie revêt la place d'honneur dans les réticuloses malignes et l'infiltration qui l'accompagne fait maintenant très vite soupçonner la nature hématodermique de l'affection, lorsqu'on a pu éliminer les causes banales. Mais par ordre de fréquence décroissante, bien d'autres aspects sont habituellement décrits : exanthèmes, efflorescences cutanées, éruptions papuleuses, nodosités, tumeurs, ulcérations.

Nous ne pouvons pas dire que nous ayons relevé d'exanthèmes ni d'éruptions papuleuses, mais par contre dans le cas 1, le malade a présenté des placards nummulaires infiltrés vaguement réticulaires et pytiriasiques ayant fait porter le diagnostic de parapsoriasis avec poikilodermie en voie d'évolution vers le mycosis fongoïde et l'ayant fait présenter comme tel à une Société alors qu'il séjournait à l'hôpital de l'Antiquaille, dans le service du Professeur Gaté, en 1948. Un peu plus tard, le malade se présentait avec les mêmes placards nummulaires infiltrés, mais confluent au niveau de la peau et des membres, voisinant avec ces taches érythémato-squameuses à type de parapsoriasis : en somme, les manifestations cutanées de ce malade étaient très polymorphes, et ce caractère nous paraît à retenir et à souligner dans la description clinique de ces états.

Quant aux lésions nodulaires, nous les avons retrouvées au cours de l'évolution de ce même malade, sous forme d'éruption nodulaire siégeant sur le tronc, sur les membres : les nodules étaient de dimensions variables et la peau amincie à leur surface. Dans le cas 2, on a signalé une petite tuméfaction hypodermique sous-costale droite très douloureuse à la pression, ayant l'aspect d'un névrome. Enfin, dans notre cas 1 il s'est formé une véritable tumeur de la région cervicale de la taille d'une pièce de 0,50, très bourgeonnante qu'il fallut électrocoaguler. La biopsie faite à son niveau donna l'aspect histologique d'un épithélioma spinocellulaire.

Quant aux ulcérations, elles ont jalonné toute l'histoire clinique de notre premier malade : ulcérations propres, sans aspect végétant, mais creusantes, hémorragiques, atones siégeant au niveau des malléoles, aux cuisses, au voisinage des genoux, ulcérations qui se cicatrisèrent assez facilement après les premières séances de

radiothérapie puis évoluèrent à nouveau interminablement jusqu'à former de très volumineuses ulcérations ; en particulier, il existait, au niveau de la région scapulaire, une destruction cutanée de la taille d'une pièce de 5 francs qui ne devait plus jamais s'épidermiser (nous n'avons pas fait greffer notre malade comme dans l'observation de Degos).

Cet aspect ulcératif, tumoral, et nodulaire explique bien la confusion avec le mycosis fongoïde que l'évolution devait redresser quelques mois plus tard, mais ceci rapproche notre observation de réticulose à type de mycosis fongoïde, des observations qu'avaient précédemment rapportées Sesary avec Bolgert et Le Sourd d'une part, Abrami et Dugas d'autre part, puis Touraine en 1952.

En somme, il n'existe pas de caractères spécifiques, mais il existe un aspect courant, l'érythrodermie avec infiltration, et à côté de cela, on peut tout voir, et si l'évolution se prolonge, on peut aboutir à l'aspect tumoral, d'une part, et à la destruction nécrotique et profonde d'autre part.

Pour finir, nous voudrions signaler un point qui nous a frappé dans l'histoire clinique de nos trois malades — Sesary l'avait déjà souligné. C'est la facilité avec laquelle ces malades font des infections secondaires.

Le premier, fit un anthrax du cou ; de plus, souvent, les éruptions papuleuses qu'il présentait prenaient un aspect suintant, purulent (particulièrement sur la fin après le traitement à la caryo-lysine) réagissant bien il est vrai aux antibiotiques, mais demandant à être traités pour leur compte.

Notre deuxième malade, après une biopsie ganglionnaire, fait une suppuration ennuyeuse traitée par fontamide, puis quelques mois plus tard un abcès pré tibial (au tiers moyen de la jambe droite) qu'il fallut ponctionner et drainer chirurgicalement, enfin un an plus tard, il fait à nouveau un adénophlegmon de l'aisselle pour lequel il fallut encore l'intervention d'un chirurgien, et dans lequel on mit en évidence du staphylocoque.

Chez notre troisième malade, deux mois après l'hospitalisation, se constituait un volumineux abcès de la cuisse qui semblait dû plus au grattage qu'à l'infection à la suite d'une injection sous-cutanée, il faut signaler à ce propos que cette infection eut à la façon d'un abcès de fixation une influence très bienfaisante sur les lésions cutanées elles-mêmes.

2° L'examen clinique général.

Il doit se distinguer à deux phases : à la période d'état, à la phase terminale.

a) A la période d'état. - L'examen somatique est généralement très pauvre, et ceci se poursuit pendant toute la période de résistance du malade, c'est-à-dire tant que les lésions restent circonscrites.

Dans le cas n° 1, l'examen général était entièrement négatif, l'anamnèse n'apportait aucun antécédent particulier. Ni le foie ni la rate ne sont perçus. Le taux d'urée est normal.

Dans le cas n° 2, examen entièrement négatif. Urée à 0 gr. 50, tension artérielle 20/9 1/2. Ni sucre ni albumine dans les urines.

Dans le cas n° 3, examen général tout aussi pauvre. Pas de syndrome urinaire, ni foie, ni rate.

Dans ces trois cas, nous pouvons retenir que les signes cutanés existent seuls, ceci corrobore les nombreuses observations de réticulose cutanée. Les observations princeps de Sesary ne s'accompagnaient pas cliniquement d'hypertrophie des organes hématopoïétiques. Huber, dans un article de la « Semaine des Hôpitaux », en 1950, reprenant les 25 dernières observations publiées en France, donne un tableau comparatif de l'atteinte des organes hématopoïétiques dans les formes cutanées et dans les formes viscérales ; 45 % des cas des premières n'ont jamais de rate, et seulement 27 % des secondes ne présentent pas de grosse rate. De plus, il montre qu'à la période terminale, 27 % des cas restants vont présenter une grosse rate, et 45 % des cas vont présenter un gros foie.

Ceci nous permet de dire que l'atteinte des organes hématopoïétiques extra-médullaires se fait bien par degrés.

b) A la phase terminale. - Celle-ci n'a été suivie que dans notre premier cas. Le tableau clinique est alors celui d'une hémopathie grave et n'a pas de singularité propre, de plus il n'a que peu d'intérêt tant le tableau est dramatique.

C'est d'abord l'apparition de signes généraux, la fièvre s'allume, la cachexie et l'anémie s'installent, le malade sombre dans une somnolence et une asthénie de plus en plus marquées. De nom-

breux auteurs ont du reste interprété celle-ci comme une atteinte surrénalienne par le processus métaplasique.

Notre malade accusait, en outre, une dysphagie complète, une sécheresse de la bouche très pénible peut-être thérapeutique, et a présenté une diarrhée très rebelle, l'hypertrophie splénique et hépatique est devenue très marquée sur la fin. L'hypertrophie ganglionnaire est devenue considérable, une masse inguinale fut telle qu'on la prit en raison des vomissement pour une hernie étranglée, les douleurs sont apparues peu avant la fin, en parties dues à l'infection généralisée des ulcérations, rendant l'agonie de ce malade très pénible. Nous n'avons pas noté de poussée hémorragique terminale ni même la poussée purpurique généralement pré-agonique.

En conclusion, l'étude clinique apporte peu d'éléments précis en faveur d'une réticulose. Seule l'érythrodermie est le dénominateur commun de nos trois observations. En dehors d'elle, tout peut se voir. Par ailleurs, le tableau clinique général est très longtemps monosymptomatique, et à la phase terminale le tableau s'aggrave si brutalement et dans des sens si variés qu'il échappe à une description particulière. On pressent donc tout l'intérêt que les examens spéciaux histohématologiques revêtent à la période d'état, pour définir la tendance extensive systématisée et irréversible du processus.

CHAPITRE III

LES EXAMENS HISTOLOGIQUES

Les biopsies effectuées au niveau des tissus ont pour but de mettre en évidence l'hypertrophie systématisée de tout le système réticuloendothélial : rate, foie, ganglions, peau, os, poumons.

Nous l'étudierons principalement au niveau de la peau et des ganglions. L'absence d'hypertrophie splénique même minime ne nous a pas incité à pratiquer de ponctions de rate.

Nous voudrions tout d'abord dégager une notion qui nous paraît importante. La facilité avec laquelle on peut effectuer des biopsies cutanées et même ganglionnaires explique que nous puissions mieux suivre l'aspect histologique des réticuloses cutanées ou ganglionnaires, et il est curieux d'observer que les seules formes à évolution chronique actuellement connues sont précisément les réticuloses cutanées ou ganglionnaires; il ne nous paraît pas abusif de penser qu'il existe dans d'autres territoires de l'organisme dans des viscères en particulier, des infiltrats réticulaires localisés que l'on pourrait dépister précocement si la pratique des ponctions de ces mêmes organes était d'un usage plus courant et plus techniquement réalisable. Il est permis de penser, en effet, que nous ne connaissons de ces formes viscérales que le stade aigu ou subaigu terminal, et qu'il existe peut-être au préalable une assez longue évolution chronique; en d'autres termes il existe peut-être une réticulose pulmonaire, osseuse ou splénique très longtemps latente, qui ne se dévoile au clinicien qu'à la phase de généralisation ou même lorsque l'évolution locale devient suffisamment bruyante.

C'est dire toute l'importance de ces examens histologiques et à propos des lésions cutanées, on pourrait presque parler de lésions à la phase initiale, et à la phase d'état.

A. — LA PEAU

Il est bien entendu qu'actuellement sont surtout connues les lésions histologiques de la période d'état ou période maligne, autrement dit, on ne connaît guère que les critères histologiques de la malignité, c'est ceux-ci que nous allons étudier maintenant, et il faut savoir que l'on peut les étudier sous deux angles différents.

- a) le point de vue cytologique ou hématologique ;
- b) le point de vue anatomo-pathologique pur.

1° **L'étude hématologique.** - C'est Cazal qui, le premier, a décrit la réticulose histiomonocytaire maligne, et qui, le premier, en a défini l'élément fondamental représenté par la cellule réticulaire.

C'est donc cet élément étudié dans le prochain chapitre qu'il est primordial de rechercher, et lorsqu'on l'a trouvé, on pourrait presque dire « débusqué » (soit au niveau de la peau, des ganglions, de la moelle ou du sang), on peut affirmer la nature maligne de la maladie en cause.

Mais toutes les cellules des infiltrats cutanés ne sont pas aussi atypiques ; des cellules appartenant aux types courants, sont souvent observées.

Ces infiltrats sont à l'origine des réticuloses orthoplasiques définies par Sesary, leur prolifération paraît banale, et se fait aux dépens d'histiocytes, de monocytes, de mastocytes, de fibroblastes et de plasmocytes.

Outre la nature des cellules, un autre élément doit être recherché, c'est l'existence de divisions anormales sous forme de mitoses ou d'amitoses, celles-ci constituent un facteur de malignité indiscutable pour les hématologistes.

2° L'étude anatomo-pathologique. - Il est, en effet, important de savoir comment va réagir le tissu envisagé, vis-à-vis de cet élément nouveau malin, dysarchique, apparu en son intérieur. Mais cette étude anatomo-pathologique proprement dite est encore mal connue, c'est peut-être, cependant, dans la connaissance plus exacte des phénomènes que l'on trouverait la raison de la si longue chronicité de ces lésions.

Dans la peau, le tissu conjonctif jeune, le mésenchyme post-embryonnaire de Laguesse, encore appelé tissu ubiquitaire de Dominici est spécialement important dans la couche papillaire où il forme un fin feutrage au niveau des vaisseaux, des nerfs, des glandes sébacées et des follicules pileux, c'est à leur niveau que nous trouvons les modifications histologiques caractéristiques.

Les infiltrats formés des cellules citées plus haut se développent en général en deux points.

1° Au voisinage des vaisseaux, autour des follicules pileux.

2° Dans les zones conjonctives entourant les glandes cutanées. La prolifération est plus ou moins envahissante, elle refoule le tissu sain mais sans jamais faire éclater les couches basales épidermiques. Il ne s'agit donc que d'une métaplasie envahissante, et non pas d'un aspect métastatique ou cancéreux vrai, c'est ce qui distingue les réticuloses même malignes des réticulo-sarcomes. Toutefois, Bernard Dreyfuss n'a pas voulu retenir cette distinction dans un récent article paru en 1953, en établissant qu'il est impossible de décrire des éléments distinctifs vrais entre les deux ordres d'affections.

Un deuxième point, par contre, nous semble à retenir, c'est le passage des éléments anormaux dans le sang que l'on peut saisir sur le vif et qui vient signer ainsi la phase histioleucémique ou réticulémique de la maladie et il est peut-être possible que cette effraction capillaire vienne signer la malignité.

Dans la biopsie de notre observation 3, nous avons relevé une infiltration histiocyttaire des plus nettes, de siège péri-vasculaire (comme il est habituel) mais de plus, nous avons pu constater la présence dans la lumière des vaisseaux des cellules anormales retrouvées dans le sang.

En recherchant dans les comptes rendus de biopsie cutanée, il est souvent mentionné la présence des cellules anormales dans les vaisseaux, récemment dans les deux observations des auteurs ita-

liens parues dans « La Minerva Medica » de mars 1953, cette effraction des capillaires par les histiocytes est signalée deux fois.

En conclusion de ce chapitre, nous voudrions retenir qu'il existe des aspects malins indiscutables fournis par l'atypie cellulaire, l'existence de mitoses et le passage dans les capillaires cutanés des cellules anormales, quant aux caractères des cellules formant les infiltrats, nous répéterons à propos des adénogrammes les conclusions qu'il faut en tirer.

B. — LES GANGLIONS

Les ponctions ganglionnaires ont souvent l'avantage de révéler au niveau des ganglions la prolifération histioréticulaire, et d'orienter alors vers la réticulose.

En effet, la localisation ganglionnaire est extrêmement fréquente presque constante, et se traduit par des adénomégalies, mais parfois des ganglions de **dimension normale** sont histologiquement lésés.

Les localisations ganglionnaires marchent le plus souvent de pair avec les lésions cutanées, mais trois éventualités se rencontrent alors.

1° Les lésions cutanées font fortement suspecter une hémato-dermie : nous savons, en effet, qu'on ne peut pas parler de lésions cutanées spécifiques, mais prenons le cas d'une spécificité relative représentée par une érythrodermie : il peut y avoir une augmentation du volume des ganglions, mais ceux-ci ne sont intéressés que par une infection secondaire surajoutée, consécutive aux lésions de grattage.

2° A l'opposé, les lésions cutanées sont des plus banales, sans la moindre spécificité : simple prurit ou même simple purpura, et les ganglions augmentés de volume se révèlent à la coupe comme infiltrés d'éléments réticulaires ou histiocytaires. Dans cette deuxième hypothèse, c'est donc le ganglion qui vient révéler le diagnostic de réticulose.

3° Les ganglions et les lésions cutanées sont à la fois le siège d'infiltrats de nature réticulo-histiocytaire, et constituent également des foyers de réticulopoïèse.

En somme, la peau où les ganglions peuvent être le point de départ de la réticulose, tandis que les autres centres hémoformateurs sont encore apparemment indemnes.

Aspects cliniques.

Les adénopathies sont de taille variable, le plus souvent modérées. On n'observe que rarement des masses analogues à celles de la maladie de Hodgkin. Elles se constituent à partir d'un ganglion unique ou de tout un groupe ganglionnaire.

Les ganglions sont, en général, bien individualisés et isolés les uns des autres, quelquefois il existe de la périadénite, et un peu d'œdème d'aspect inflammatoire.

Les territoires les plus atteints sont les groupes axillaires, inguinaux, nous n'avons pas observé dans nos cas de localisations profondes médiastinales ou abdominales comme en rapportent Bétoux, Seigneurin et Fabre.

Aspects histologiques.

Les ganglions conservent, tout au moins pendant la période initiale de la maladie, leur structure normale : zone corticale avec follicules lymphoïdes, zone médullaire avec son réticulum, ses sinus et ses nappes lymphocytaires.

Mais dans toute leur étendue, apparaissent çà et là de grandes cellules claires dont le cytoplasme étoilé s'anastomose avec le réticulum, et dont le noyau est parfois en mitose.

Les cellules réticulaires hypertrophiées peuvent prendre au niveau des ganglions le type présternbergoïde, la taille atteint 15 à 25 μ , le noyau est caractéristique vésiculeux, clair, nettement nucléolé et surtout bourgeonnant. Il n'est pas d'une seule pièce, mais disposé en plusieurs lobes de taille inégale.

De plus, les noyaux touchent souvent sur plusieurs endroits aux bords de la cellule.

D'autres éléments atypiques ont été décrits dans les ganglions : cellules d'allure histiomonocytaire, mais à noyaux contournés, découpés, grimaçants ; cellules géantes mégacaryocytoïdes ou langhansoïdes. Dustin et Weill ont décrit également des éléments plasmodiaux particuliers.

Ces infiltrats, suivant la nature des cellules qu'ils comportent, sont divisés en deux groupes : les infiltrats réticulaires monomorphes, et les infiltrats polymorphes histiocytaires. Sesary a distingué l'évolution de ces deux formes : les premières seraient radio-résistantes, et à évolution aiguë, les secondes seraient radio-sensibles et d'évolution plus chronique.

Léger, dans un article paru dans « Le Sang » en 1951, a cité dix observations de réticulose histiomonocytaire ganglionnaire pure ou associée à d'autres manifestations viscérales, et il distingue également les réticuloses monomorphes (du type Oberling pour Cazal) et les réticuloses histiocytaires polymorphes (du type Borissowa pour Cazal). Les premières seraient radio-résistantes, mortelles rapidement, les secondes peut-être plus radio-sensibles et susceptibles de rémission prolongée, ceci confirme les idées de Sesary qui ne voit là qu'une différence liée à la plus ou moins grande maturité des cellules constituant les infiltrats. Nous nous permettrons une autre comparaison en faisant un parallèle avec les leucémies : on sait qu'il existe une forme aiguë évolutive et une forme subaiguë ou chronique, dans ces états. La forme dite réticulaire qui n'est autre qu'une prolifération intense de cellules jeunes est superposable à la leucémie aiguë à cellules souches ; au contraire, la forme dite histiocytaire, intéressée uniquement par les éléments adultes du système réticuloendothélial (histiocytes, monocytes, plasmocytes) est superposable cytologiquement parlant, aux leucémies chroniques, ceci explique l'efficacité de la radiothérapie dans celle-ci, et dans celle-là, au contraire, l'efficacité d'un traitement « anti-leucosique, comportant transfusions, moutardes azotées, ou cortisone ».

CHAPITRE IV

LES EXAMENS HÉMATOLOGIQUES

Ils sont au nombre de deux, l'hémogramme et le myélogramme, et ce sont eux qui vont refléter l'atteinte plus ou moins systématisée des réticuloses.

1° LE SANG DANS LA RÉTICULOSE

L'atteinte sanguine peut être considérée comme une des localisations de la réticulose histiomonocytaire. Au même titre que les autres, elle est multiple et polymorphe, tous les syndromes sanguins peuvent être réalisés; elle peut s'extérioriser par une monocytose excessive accompagnée d'une formule leucémique, mais elle peut aussi se camoufler sous les aspects divers d'anémie pernicieuse, d'agranulocytose et de leucose aiguë; mais dans bien des cas, l'hémogramme est normal : est-ce à dire que l'atteinte sanguine soit latente ou qu'un malade puisse mourir sans faire une telle localisation. Il nous semble plutôt qu'il s'agit d'une cryptoréticulémie ou d'une aréticulémie longtemps prolongée dans les formes cutanées. Et le jour où vont apparaître dans le sang de tels éléments réticulémiques, l'évolution va se précipiter et déclencher inexorablement et rapidement l'issue fatale.

Mais, si c'est dans les formes cutanées que la formule sanguine reste le plus longtemps normale, il arrive également que dans les

formes viscérales aiguës généralisées, propres à l'enfant, l'hémo-gramme ne subisse pas de modifications pendant toute l'évolution. Il suffit de reprendre les observations publiées par Cathala, Julien Marie, Bernheim pour constater ce fait, ce qui ne veut pas dire que la réticulémie soit inexistante, mais plutôt qu'elle est terminale et n'a souvent pas le temps de se manifester, c'est dans ces cas du reste, que le myélogramme, comme nous le verrons peu après, prend tout son intérêt.

I. Modifications globales de la numération.

a) Portant sur les globules rouges :

Le taux des globules rouges est le plus souvent abaissé de façon variable, depuis la véritable anémie aplasique jusqu'à l'anémie modérée de type splénique.

Dans notre observation 2, au cours de la dernière année, le taux des globules rouges a oscillé entre 3 et 4.000.000. Dans notre observation 1, ce taux a varié entre 2.380.000 et 4.500.000 pendant deux ans pour tomber la dernière année entre 1.500.000 et 3.000.000, le malade ayant reçu cependant des transfusions répétées.

Dans notre observation 3, ce taux était inférieur à 3.000.000 au départ, les transfusions continuées actuellement ont fait remonter ce taux au voisinage de 4.000.000.

Cazal signale que le record appartient à une malade de Dustin et Weill avec 750.000 globules rouges. Nous voudrions insister sur le fait qu'il convient d'apprécier dans la chute du taux globulaire la part qui revient à l'hémopathie et celle qui revient au traitement radiothérapique.

b) Portant sur les globules blancs :

Le taux des globules blancs est variable lui aussi selon les cas, sur les 250 observations rassemblées par Cazal, il est tantôt inchangé, tantôt abaissé, tantôt élevé. Dans 35 % des cas, il existe une leucopénie, dans 30 % des cas, une leucocytose, et dans 40 % des cas, il est sans changement.

Dans l'observation 1 :

En 1951, ce taux varie entre 2.500 et 7.000 et en 1952, il est supérieur à 10.000. Nous assistons donc à une leucocytose dans la période terminale.

Dans l'observation 2 :

En 1950, ce taux a passé de 6.000 à 20.000.

En 1951, il a passé de 10.000 à 20.000.

Et en 1953, il oscille toujours entre 10.000 et 20.000.

Dans l'observation 3 :

Le taux initial était de 30.400, s'est abaissé à 5.200 après radiothérapie. Et actuellement, a tendance à remonter.

Cazal signale rarement des poussées de leucocytose dépassant 100.000, il insiste surtout sur l'extrême instabilité des globules blancs. Le cas le plus fréquent, est l'augmentation terminale des leucocytes par une décharge terminale des cellules anormales, mais en cours d'évolution, les fluctuations sont là encore fonction bien souvent de la radiothérapie et parfois aussi des infections cutanées surajoutées.

c) Portant sur les plaquettes :

Cazal ne les signale pas dans son livre. En fait, les plaquettes subissent, comme les autres éléments cellulaires, un abaissement important, dans l'observation 1 ils sont descendus à 70.000.

Dans l'observation 2, elles restent élevées à 240.000.

Dans l'observation 3, elles sont abaissées à 70.000.

Nous devons signaler que cette recherche n'a pas été effectuée lors de toutes les numérations, mais cet examen devrait devenir systématique. Il faut noter que l'abaissement du taux des plaquettes est toujours péjoratif, car il signe de façon indiscutable une atteinte médullaire profonde. Au contraire, tant que le taux des plaquettes est bien conservé, en nombre et en aspect, il s'agit d'une localisation simplement cutanéoganglionnaire, sans altérations graves du système hémoformateur, l'évolution sera dès lors plus lente.

Là encore il faut tenir compte de la radiothérapie.

2. Modifications de la formule sanguine.

a) Sur les éléments qui ne sont pas réticulohistiocytaires.

Le taux des polynucléaires neutrophiles est le plus souvent normal, ou les chiffres peuvent être abaissés d'une manière relative, du fait d'une augmentation absolue des éléments d'une autre lignée.

Par contre, il peut exister une agranulocytose dans les réticuloses.

Dans notre observation 1 :

Le taux polynucléaires neutrophiles a passé de 70 % à 25 % à la période terminale.

Dans notre observation 2 :

Il est seulement de 40 % et également au voisinage de 50 % dans notre observation-3.

Le taux des lymphocytes peut lui aussi subir des modifications en plus ou en moins, sans grand intérêt car elles sont le plus souvent relatives.

L'éosinophilie peut se voir également, dans notre observation 1, elle n'a pas dépassé 2 à 4 % ; par contre, dans l'observation 2, elle a été signalée à deux reprises à plus de 30 %.

Taux sans changement dans l'observation 3 :

Cette éosinophilie ne nous surprend pas, on sait qu'elle est majeure dans le granulome éosinophilique, affection que l'on a rapprochée de la réticulose maligne. De plus, elle est peut-être consécutive au grattage prolongé.

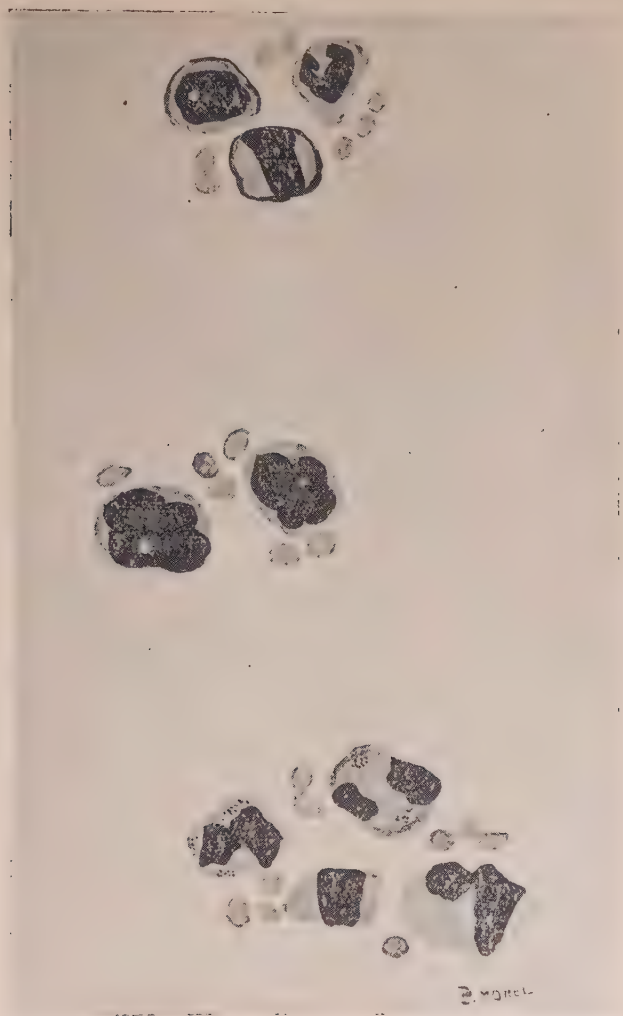
On observe fréquemment l'apparition dans le sang d'éléments jeunes de la série granulocytaire, ou même érythrocytaire, même en l'absence d'une réaction myéloïde, ou d'une anémie marquée.

b) Sur la lignée proprement réticulohistiocytaire.

Ce sont de beaucoup les modifications les plus importantes, et ces données sont fondamentales à la fois pour le diagnostic et sur le plan théorique et pathogénique.

Trois types peuvent se voir.

— Un premier groupe est celui où le taux des monocytes est normal ou peu modifié : il représente la forme amonocytémique.



— Parmi les autres (50 %), la plupart comportent un taux de monocytes anormalement élevé, mais modéré : 10 à 30 %.

— Enfin, la monocytose peut atteindre des taux considérables, ce sont les formes monocytémiques, leucémoïdes (20 % des cas environ).

C'est précisément l'aspect de ces monocytes qui caractérise l'affection et donne souvent la clé du diagnostic comme cela s'est produit dans notre observation 1.

C'est Sesary, le premier, qui parle de ces cellules monstrueuses grimaçantes et les fait voir aux hématologistes. Et ce sont précisément ces formes qui ont fait la particularité de ces affections et lui ont conféré une entité nosologique propre. Mais l'accord des hématologistes ne se fait pas pour leur identité, ou sur leur dénomination.

Ce sont des paramonocytes pour les uns, ou des cellules monoblastiques, ou des monoblastes : cellules de 20 millimètres environ à gros noyaux occupant presque toute la cellule, touchant en plusieurs points aux bords de la cellule, à nucléoles volumineux, incisés ; le noyau est souvent boursoufflé, donnant un aspect malin indiscutable, le protoplasme agranuleux basophile. De tels éléments ont été rencontrés dans notre observation 1 à la période toute terminale et existent également chez notre troisième malade expliquant que le pronostic vital nous semble à court terme.

Il y a les cas où la réticulémie n'apparaît pas franchement maligne, les cellules monocytaires n'ont pas l'aspect atypique décrit ci-dessus mais sont augmentées et se présentent sous forme d'histiocytes adultes, avec exceptionnellement des éléments monoblastiques, réalisant des poussées aiguës de charge.

Un autre aspect atypique est celui des cellules riedériformes que nous n'avons pas retrouvées. Par contre, nous avons signalé dans l'observation 3 la présence de cellules que le Docteur Morel a désignées comme des proplasmocytes.

Envisageons maintenant les taux observés chez nos trois malades.

Dans l'observation 1 :

En 1951, 40 % de monocytes.

Durant la période terminale, élévation du taux jusqu'à 50 % dont 34 cellules réticulaires et 13 histiocytes.

Dans notre observation 3 :

Les éléments atypiques ont représenté jusqu'à 40 % de la formule.

Dans notre observation 2 :

Les monocytes sont restées typiques et élevées seulement à 10 %.

En somme, l'hémogramme révèle soit une monocytose abondante, soit une paramonocytose à tendance plasmocytaire à noyaux plurilobés avec des cellules de taille plus petite que la normale, un degré de plus, et ce sont les cellules réticulohistocytaires anormales monstrueuses de Sesary.

Celles-ci sont pathognomoniques et il semble bien que le critère de malignité réside là. En effet, tant que sont absents du sang ces éléments atypiques, tout caractère de malignité immédiat peut être exclu, mais il ne peut jamais l'être définitivement. Par contre, dès que ceux-ci apparaissent l'évolution se ralentit et les malades des quatre observations princeps de Sesary n'ont pas survécu longtemps à leur publication, de même, la soi-disant réticulomatose bénigne de Baccadera.

A quel moment et pour quelles raisons la malignité apparaît-elle, ce sont là des problèmes encore à résoudre. Lorsque les éléments pathologiques envahissent le sang et de fixes qu'ils étaient dans le mésenchyme indifférencié deviennent libres dans la circulation, la fin est alors rapide. Ceci est un fait incontestable.

(Tout cela sera repris au chapitre de l'évolution).

En conclusion.

Devant une monocytose anormale, il faut suspecter fortement la réticulose et chercher par les ponctions couplées un foyer réticulaire.

Devant une monocytose franchement atypique, le diagnostic de réticulose maligne est alors formel.

2° LE MYÉLOGRAMME

Les aspects du myélogramme sont aussi divers que ceux du sang, or un grand nombre de réticuloses présente une formule médullaire sensiblement normale, avec conservation des lignées granuleuses et érythroblastiques ; seuls les éléments mononucléés présentent une augmentation plus ou moins importante de type monocyttaire et surtout plasmocytaire. Quoi qu'il en soit, dans ces

cas-là, les éléments sont toujours adultes sans aucun signe de malignité, et cet aspect peut persister jusqu'au stade terminal. A notre avis, il ne s'agit pas d'un début d'envahissement de la moelle osseuse par le processus réticulopathique, mais simplement d'un syndrome d'irritation banale que l'on trouve très fréquemment, et au cours de maladies très diverses : infections, néoplasmes, etc...

Un autre aspect du myélogramme est celui de l'augmentation importante des éléments monocytaires, qui peuvent occuper jusqu'à 20 à 30 % de la formule et parmi lesquels on peut distinguer quelques éléments plus jeunes d'allure monoblastique et histioblastique. Cet envahissement est en général progressif et signe la diffusion de la maladie à la moelle. Cette maladie pouvant avoir un point de départ cutané, ganglionnaire, ou même splénique, il est possible, comme cela s'est produit dans notre cas 3, de déceler avec précision dans la moelle quel était le point de départ (cutané dans l'exemple choisi) des éléments réticulaires.

L'atteinte médullaire est fréquente, nous citerons les observations de Gaté, Vachon, et Morel, parues en 1948, dans le « Journal de Médecine de Lyon », celles de Decourt parues dans la « Semaine des Hôpitaux » d'avril 1948, celles plus récentes de Degos parues dans les « Annales de Dermatologie » en 1949.

Enfin, le troisième aspect est de beaucoup le plus rare, pour ainsi dire exceptionnel. Dans ces cas, le myélogramme est d'emblée bouleversé, par une prolifération intense d'éléments jeunes, d'aspect franchement malin ou ressemblant étrangement à celui des leucoses aiguës. Il s'agit des réticuloses aiguës malignes, observées surtout chez l'enfant. Bernheim en a rapporté une belle observation dans la « Revue de Pédiatrie » en 1952. Il est habituel dans ces formes là de ne pas rencontrer de lésions cutanées, l'évolution extrêmement rapide ne laissant pas à la peau le temps de réagir.

CHAPITRE V

ÉVOLUTION CLINIQUE ET PRONOSTIC

Les précédents chapitres nous ont amené à la nécessité devant une hémato-dermie probable de pratiquer certains examens histologiques d'une part, hématologiques d'autre part. Ceux-ci ont pour but de mettre en évidence la signature cytologique et hématologique des réticuloses.

En somme, les examens de laboratoire sont indispensables pour la confirmation du diagnostic.

Mais il nous semble que le bilan histohématologique ainsi pratiqué permet de prévoir l'évolution et de déterminer le pronostic, nous allons envisager maintenant dans quelles mesures une telle évaluation est possible.

En ce qui concerne nos trois cas, voyons de quelles façons nous avons été amenés à formuler un pronostic.

— Dans le cas 1, il s'est agi d'une forme chronique cutanée primitive dont l'évolution à partir d'un moment donné s'est faite de façon subaiguë, s'étendant par poussées successives aux ganglions, à la rate, et au sang. L'exitus a suivi de trois mois l'envahissement sanguin.

— Dans le cas 2, l'évolution s'est faite de façon subaiguë, atteignant presque simultanément les ganglions et la peau. Deux foyers de réticulopoïèse travaillent donc simultanément, et l'évolution se poursuit lentement.

— Dans le cas 3, la réticulose revêt une forme cutanée ou ganglionnaire subaiguë, mais l'envahissement du sang, déjà réalisé, laisse présager une évolution assez rapide.

L'évolution clinique de ces trois cas est donc variable.



Sur le chapitre évolutif, on peut d'emblée opposer aux formes viscérales généralisées, osseuses, pulmonaires, ou autres, les formes cutanées.

Alors que les premières sont toujours aiguës ou même suraiguës, à la façon des leucoses, les secondes sont le plus souvent subaiguës ou même chroniques. Ceci explique les différentes conceptions des auteurs à leur sujet. En effet, pédiatres, hématologues, ou dermatologistes ne voient pas les mêmes malades. Les premiers, en effet, assistent surtout à des réticuloses du type maladie de Letterer-Siwe, ou bien à des formes pulmonaires malignes (Julien Marie) ou bien à des formes médullaires, ou encore à des formes osseuses (granulomes ou autres).

Pour Cazal, la réticulose constitue une seule et même maladie, toujours maligne, toujours irréversible, fondée sur la cellule réticulaire, de même qu'il n'y a qu'une seule leucose aiguë fondée sur la cellule leucosique, tôt ou tard l'évolution se fait donc comme celle d'une hémopathie grave avec atteinte de tout ou partie du système réticuloendothélial et terminaison univoque par la réticulémie vraie ou cryptique.

Pour de Gracianski, il ne s'agit pas d'une seule et même maladie, mais la nature systématisée du processus, ne fait pas de doutes, et l'atteinte du système réticuloendothélial se fait de façon élective, dans tel ou tel territoire, réalisant ainsi des syndromes voisins mais divers, à évolution variable.

Pour Sesary enfin, il y a plusieurs maladies ; certes, les réticuloses font un tout, mais il en existe plusieurs types, dont deux fondamentaux : l'un orthoplasique, bénin en général, l'autre métaplasique, malin en général, et dans cette dernière variété on peut isoler une forme particulière qui est la réticulose histiomonocytaire maligne de Cazal. Sesary l'appelle encore « réticulose maligne à cellules de Rieder ». Selon Sesary, le cadre de la réticulose histiomonocytaire maligne défini par Cazal ne peut englober toutes les réticuloses, car les histiocytes sont présents en général dans des réticuloses plus bénignes alors que les monocytes sont inconstants dans certaines réticuloses malignes.



En regroupant nos trois cas, il nous apparaît que la réticulose cutanée est bien une forme circonscrite de réticulose au sens

général du mot, longtemps cantonnée au derme et qui pourra éventuellement se comporter ensuite comme **la première étape d'une maladie de système**. Plusieurs faits anatomo-cliniques nous le suggèrent.

1° L'existence d'un tissu hémoformateur dans le derme.

Connu depuis Dominici, c'est le tissu hémohistioblastique, spécialisé dans la formation des cellules sanguines.

Les cellules de ce tissu peuvent se métaplasier dans des sens très différents, et ceci s'explique aisément puisqu'elles ont conservé leurs caractères embryonnaires, propriétés qu'elles partagent avec tous les éléments du mésenchyme post-embryonnaire de Laguesse. Cette prolifération se fait très souvent dans le sens lymphoïde, constituant les lymphomes très rarement dans le sens myéloïde, et parfois dans le sens réticulaire constituant les « réticulomes ».

2° Cette métaplasie ne reste pas isolée et s'étend aux autres organes hémoformateurs.

Dans notre observation I, en l'absence d'adénogramme et myélogramme, on ne peut conclure de l'atteinte des ganglions ou de la moelle, mais le foie et la rate furent cliniquement augmentés, de même que les ganglions à la phase terminale.

Dans le cas 2, la biopsie ganglionnaire s'est révélée la première en faveur d'une réticulose. Mais la peau participait à ce processus ; en effet, les biopsies cutanées reprises une fois que le diagnostic fut posé ont permis d'affirmer que la peau était déjà le siège d'infiltrats plus ou moins typiques (c'est dire la difficulté du diagnostic histologique).

Dans le cas 3, la peau est atteinte, le sang a suivi rapidement, et le ganglion n'a pas été ponctionné, car dans le cas présent cet examen nous semble superflu.

3° La peau peut être la source des cellules réticulaires et se comporter donc comme un véritable centre hémoformateur fabriquant ses éléments et les livrant au torrent circulatoire, confirmant ainsi les fonctions cytopoïétiques et cytodiabétiques dont parle de Gracianski, révélées par Sesary.

Nos observations I et 3 ne font que s'ajouter aux quatre observations princeps de Sesary, à celle de Baccareda d'érythrodermie avec cellules monstrueuses dans le sang circulant.

De l'évolution clinique et anatomo-clinique de nos trois cas, nous croyons pouvoir schématiser l'évolution de bien des réticuloses, et si l'on reprend la plupart des observations, parues ces dernières années de réticuloses cutanées, ganglionnaires, ou cutanées ou ganglionnaires, l'évolution se fait, à quelques variantes près, toujours de la même façon.

I. — ÉVOLUTION DES FORMES SUBAIGUËS

a) Il existe une première phase histologique locale qui, sous l'angle que nous avons envisagé, se passe dans la peau, mais peut tout aussi bien se passer isolément dans les ganglions, peut-être même la rate, bref dans tous les organes habituellement hémopoïétiques, ou accidentellement hémopoïétiques à l'état pathologique comme la peau. A leur niveau, se déroule une prolifération extensible, envahissante, dans laquelle l'examen cytologique découvre des signes de malignité, soit du fait de l'hyperplasie elle-même, soit du fait d'anomalies ou d'atypies cellulaires, soit du fait de mitoses. Si ces trois critères existent, l'hématologiste ou l'histologiste s'accordent vite pour en affirmer la malignité, mais comme nous le reverrons plus loin, cette phase est peut-être très longue, la malignité est longtemps indécelable, l'évolution s'étage parfois sur des années.

b) Une deuxième phase, que l'on pourrait appeler « histohématopoïétique », qui marque le début de l'extension aux organes hémoformateurs.

Les téguments contiennent des infiltrats cutanés histologiquement malins, et ceux-ci entraînent la prolifération des autres éléments du système hématopoïétique, qui à leur tour vont se mettre à proliférer dans le même sens, et chacun pour leur propre compte. Tous ces intermédiaires vont former la multitude des formes dégradées bien étudiées par de Gracianski.

Forme cutanée et ganglionnaire.

Forme cutanée et splénique.

Forme cutanéomédullaire.

Forme cutanéomédullo-ganglionnaire.

Forme cutanée, ganglionnaire, médullaire et splénique.

Dès lors, l'évolution, souvent longue jusque-là, va prendre une cadence accélérée et procéder par bonds successifs. Ces formes sont, en général, cryptoréticulémiques, tant que les éléments malins ne sont pas déversés dans le sang, mais l'association combinée de plusieurs foyers de réticulopoïèse facilite en général la réticulémie, mais même en l'absence de celle-ci l'atteinte de deux foyers témoigne de l'irréversibilité.

En somme, il y a une superposition entre la latence de la maladie et la limitation de celle-ci à un seul organe, mais dès que le processus s'étend à un autre organe ou à tous les autres organes hématopoïétiques, la partie est jouée de façon certaine.

Parallèlement, lorsque les lésions cutanées apparaissent après les lésions ganglionnaires ou spléniques, le stade d'évolution est également plus avancé, mais la précession de l'atteinte de tel ou tel territoire ne change rien à l'évolution générale.

« De Gracianski avait bien montré déjà que ce qui comptait, tout autant que la nature cytologique maligne ou non de l'infiltrat, c'était le degré d'extension des lésions. »

c) La troisième phase, bien connue, a peu d'intérêt car elle est terminale, c'est le stade réticulémique, où toutes les localisations viscérales peuvent se voir, c'est la flambée terminale; mais celle-ci est souvent précoce, en particulier dans les cas vus par les pédiatres. Dans les formes cutanées primitives, les lésions de la peau, au contraire, s'atténuent souvent au moment où apparaissent les cellules monstrueuses dans le sang. Leur disparition est donc d'un pronostic très fâcheux. Ce qui explique que la peau dans cette troisième phase joue un rôle très secondaire et que ce soient plutôt les autres centres hémoformateurs, ganglions, rate, moelle, qui jouent le rôle primordial.

En conclusion, il semble bien que la réticulose cutanée évolue d'abord localement, puis que, dans un deuxième temps, les foyers cutanés soient susceptibles de « se rallumer », et puissent dès lors évoluer de plusieurs façons.

- Soit flamber brutalement à la façon d'une leucose : c'est la réticulémie (troisième stade).
- Soit s'étendre, non pas par envahissement vrai, mais par induction en bonds progressifs à de nouveaux territoires hématopoïétiques, en marquant en général une pause

après chaque bond (deuxième phase) jusqu'à envahir la totalité du système réticuloendothélial. La combinaison de tous ces foyers aboutira, en fin de compte, à la même flambée réticulémique terminale (troisième stade). Mais la deuxième phase peut être écourtée, la réticulémie pouvant apparaître à l'occasion d'une extension nouvelle de la maladie, alors que l'atteinte du système n'est encore que partielle.

Ce schéma, peut-être trop rigoureux, et de ce fait, sujet à discussions, cadre bien cependant avec la notion des réticuloses, maladies de système, notion qui ne fait aucun doute.

Ce schéma concerne surtout l'évolution des formes subaiguës, ou aiguës (cas 2 et 3) ou des formes à poussée aiguë terminale, sur un fond chronique déjà ancien (cas 1), mais dans un deuxième chapitre, nous voudrions envisager maintenant l'étude évolutive des formes chroniques.

II. — LES FORMES CHRONIQUES

Elles sont connues de longue date, et on en retrouve dans la littérature de nombreux cas. Ce sont, tout d'abord, les cas de réticulomatoses cutanées décrites par Sesary, classées par cet auteur, comme orthoplasiques, donc bénignes, mais dont l'évolution de l'une d'entre elles au moins a démenti la bénignité. En effet, une d'elles est morte cinq ans après l'apparition de signes cutanés, paraissant bénins. A l'autopsie, il existait des lésions diffuses de la rate, du foie, et des ganglions, et à la coupe, une hyperplasie réticulaire monomorphe, avec quelques atypies et quelques mitoses.

Un cas de Spillman est cité par de Gracianski, où les lésions cutanées ont pu être suivies pendant dix ans.

De Gracianski rapporte lui aussi un cas dont l'évolution au moment de sa publication portait déjà sur plus de dix ans.

Mais d'autres cas plus mal définis au début ont eu une évolution également très lente.

Un cas de Bénard, où après cinq ans de lésions cutanées d'aspect banal, la mort survenait dans un syndrome hépatosplénomégalique, avec apparition de cellules monstrueuses dans le sang.

Un cas de Margarot, paru dans le « Bulletin » de la Société de Dermatologie du 13 décembre 1951, relate une évolution fatale, mais ayant porté sur plus de cinq ans.

Notre cas I a évolué cliniquement, de façon apparente, durant quatre ans, mais son passé dermatologique remontait d'après le malade à près de dix ans, ne l'ayant cependant nullement gêné dans son métier qu'il avait toujours pu assurer de façon satisfaisante.

La réalité des formes chroniques, lentes, est indiscutable, et ce mode évolutif est (pour l'instant) l'apanage des formes cutanées, mais ce fait nous fait poser trois questions.

1° Cette chronicité est-elle indéfinie ? Autrement dit, la bénignité, une fois établie, est-elle définitive ?... Peut-on classer dès le départ, des réticuloses cutanées en bénignes ou malignes, comme le veut Sesary ?...

Nous ne le croyons pas, car des réticuloses dites bénignes sont mortes quelques mois plus tard, ce sont les cas de réticulomatoses cutanées passés à la généralisation.

Notre malade n° I, bien examiné dès 1948, ne fut pas présenté comme une hémato dermie. Est-ce à dire qu'à cette époque la maladie était franchement bénigne, nous n'osons l'affirmer ; mais il est certain cependant que sa maladie ne paraissait pas alors animée du potentiel évolutif qu'on lui connut deux ans plus tard. Nous nous croyons autorisés à dire, que même s'il n'existe pas de faits de passage entre les réticuloses orthoplasiques et métaplasiques, un cas ne peut jamais être classé définitivement, et nous dirions volontiers avec de Gracianski, que l'on ne peut saisir que des moments évolutifs, « des instantanés », parce que la malignité est longtemps indécise avant de se déchaîner brutalement par la suite.

Cette opinion est confirmée par Margarot : cet auteur soutient que bien des réticuloses sont publiées comme bénignes, parce que leur évolution n'a pu être suivie assez longtemps pour laisser apparaître des lésions malignes plus manifestes. Nous souscrivons volontiers à cette opinion, car il est probable que l'intervalle de temps écoulé est très long, au point que les relations ne sont pas établies entre les lésions initiales et le tableau bruyant de la fin. Il est probable également que, souvent, les deux maillons de la chaîne ne sont pas vus par les mêmes auteurs, enfin il est probable que le tableau hémopathique terminal souvent n'est pas étiqueté.

En dehors de ces faits cliniques, nous n'avons aucune certitude.

La chronicité, la bénignité existent sûrement en ce qui concerne les infiltrations tumorales de la peau véritables tumeurs bénignes de la peau à histiocytes, à fibrocytes ou mastocytes. En présence d'un infiltrat cutané contenant des cellules émanant de la souche réticulaire, la malignité est certaine et l'on peut seulement se demander si l'on n'aurait pas pu la prévoir à un stade histocyto-logique prémalin ou même encore bénin.

2° On voit qu'un démenti est souvent donné par la clinique aux conclusions fournies par le laboratoire. Quelles explications peuvent en être données ?

a) Il se peut que la malignité soit passée inaperçue, faute de critère précis.

b) Il se peut que la malignité soit apparue secondairement, comme s'il s'agissait d'une dégénérescence d'un état pré-cancéreux, ce qui est vraisemblable, car à la suite d'une irritation chronique, ancienne, du système réticuloendothélial, la malignité peut se déchaîner.

3° Une troisième question nous semble devoir être posée : c'est une simple hypothèse qui n'est appuyée sur aucun fait, mais peut être intéressante à creuser :

Cette malignité très réduite, susceptible de rémissions passagères, de pauses évolutives, n'est-elle pas parfois susceptible de réversibilité ? Pour Cazal, la réticulose histiomonocytaire maligne est irréversible. Mais n'existe-t-il pas en fait, des cas de réticulose réversible ?... Nous posons simplement la question (sans apporter aucun argument ni pour, ni contre) car elle nous semble d'importance.

On connaît des faits analogues.

En matière d'histologie cutanée certains épithéliomas cutanés de nature spinocellulaire disparaissent et se cicatrisent définitivement.

En matière d'histologie ganglionnaire :

Au cours des réticulites (dont la notion est due aussi à Cazal) certaines maladies infectieuses, par opposition aux maladies dégénératives ou prolifératives que sont les réticuloses, peuvent entraîner, au niveau du système hématopoïétique, des réactions cellulaires analogues. Les frottis ganglionnaires sont ceux d'une réticulose typique franchement maligne, et la guérison est cependant obtenue le plus souvent dès que l'agent causal, viral le plus souvent,

a disparu. Cytologiquement parlant, la malignité existe, mais disparaît ultérieurement. Histologiquement parlant, on ne sait pas au juste sur quoi se fonde la malignité.

La question n'est donc pas tranchée, mais il est un fait certain, c'est que les pauses évolutives des formes cutanées existent, que la malignité dans l'intervalle des poussées s'affaiblit, et qu'elle est peut-être réversible à ce moment-là. Peut-être pourrions-nous alors utiliser cette réversibilité à notre profit pour traiter de tels états et tenter d'enrayer l'évolution. De plus, n'y a-t-il pas une solution chirurgicale ou autre, comme il y a des Hodgkin chirurgicaux et des lymphomes chirurgicaux. Sesary, Ducourtioux et Bolgert rapportent le cas d'un homme de 25 ans qui présentait un infiltrat cutané suspect qui fut opéré, et qui trois ans plus tard présentait encore au niveau de la cicatrice un simple petit nodule ferme cicatriciel.

*
**

De ce long chapitre, d'évolution anatomo-clinique, nous voudrions retenir les particularités concernant le comportement des réticuloses à manifestations cutanées.

A) De façon générale, elles s'opposent aux formes viscérales par leur caractère moins aigu.

B) Leur marche est, en général, subaiguë, par étapes (mais elles peuvent toujours dans la période terminale reprendre le caractère aigu des réticuloses viscérales). Cette marche se fait toujours de la même façon, ou tout au moins dans un sens univoque. Dès que la première étape de généralisation est franchie, le pronostic est posé et l'évolution sera fatale, mais dans un temps plus ou moins long.

C) Certains formes cutanées ont une marche chronique. L'évolution est purement locale, cantonnée très longtemps à la peau, et les hésitations demeurent, quant à la malignité et à la bénignité de ces lésions. Le pronostic est alors impossible à formuler, de façon définitive en l'état actuel de nos connaissances, car si l'on peut espérer peut-être une évolution locale, très prolongée, il convient plutôt de redouter le plus souvent, soit une transformation locale, franchement maligne, soit une extension au système réticuloendothélial.

CHAPITRE VI

LE PROBLÈME ÉTIO PATHOGÉNIQUE

Que savons-nous de l'étiologie, de la nature de ces affections ?
A vrai dire, bien peu de choses.

Il est même curieux de penser que c'est l'absence d'étiologie qui a motivé les premières classifications histologiques de Sesary et ces premiers travaux ont déjà apporté beaucoup de lumière sur l'évolution et sur le pronostic des réticuloses.

I. — ÉTIOLOGIE

S'il n'existe pas, en réalité, une étiologie précise des réticuloses, il est possible dans quelques cas, et en particulier dans les réticuloses aiguës de l'enfant, de mettre en évidence des circonstances étiologiques précises.

Huber, dans un article de la « Semaine des Hôpitaux » de septembre 1952, en reprenant 25 observations publiées ces dernières années, signale et tous les pédiatres avec lui (cf. Observations de Julien Marie, de Cathala, de Mouriquand, de Bernheim) que, dans les antécédents des réticuloses malignes, il y a toujours des manifestations de type infectieux : il s'agit parfois d'une angine, ou d'une otite, ou d'un accident pulmonaire, « ce qui nous conduit, dit-il, à nous demander si l'agression microbienne de l'organisme, qui a pour effet majeur de provoquer un développement considérable du système réticuloendothélial, ne jouerait pas un rôle

de mise en train du système qui, subissant de la sorte un coup de fouet poursuivrait une prolifération propre quand la cause même aurait disparu ».

Par contre, chez l'adulte, il est courant pour ne pas dire constant, de ne pouvoir mettre en évidence aucune étiologie précise.

Toutefois, dans les formes cutanées l'état cutané semble déjà anormal depuis un temps très ancien. On peut donc se demander si par analogie, avec ce qui se passe chez l'enfant, les multiples agressions de causes variées que subit le système réticuloendothélial cutanées (ou ganglionnaires) et qui l'irritent ne pourraient pas agir également comme un coup de fouet sur le système réticuloendothélial en général. Celui-ci se mettrait ensuite à proliférer pour son propre compte, même si les causes agressives qui ont déclenché cet état cutané, en quelque sorte prémalin ou préréticulaire, se sont évanouies.

Du point de vue étiologie, il existe donc presque toujours un déclenchement apparent chez l'enfant des manifestations aiguës, à l'inverse chez l'adulte, qui fait plus volontiers des réticuloses subaiguës, il n'est jamais possible de mettre en évidence un facteur étiologique quelconque. Mais peut-être la chronicité qui caractérise ces formes est-elle due à l'existence d'état prémalin, soit dans la peau, soit dans les ganglions, soit dans les os, état qui pourrait susciter par la suite pour des raisons autres des réactions de système.

II. — PATHOGÉNIE

Les premiers, et seuls travaux expérimentaux remontent à Roussy, Oberling et Guérin, et ces travaux sont restés fondamentaux.

L'inoculation du virus atténué de la leucémie des poules provoque dans cette espèce des maladies bien différentes de la leucémie. Il se réalise le plus souvent une simple prolifération du système réticuloendothélial, et dans quelques cas une réticulose pure associée à une leucémie. Selon la nature du tissu sur lequel il est fixé, le virus entraîne des formations d'aspects différents : dans le tissu mésenchymateux, des sarcomes se produisent au point d'inoculation; dans d'autres tissus ce sont des simples granulomatoses. Le

virus leucémique provoque donc des lésions aussi différentes que les réticuloses, les granulomatoses, et même des sarcomes véritables, avec tous leurs intermédiaires.

De même, au cours des différents passages de la réticuloendothéliose chez la souris, on voit alterner des processus lésionnels, allant de l'altération peu inflammatoire du type granulomateux à la réaction néoplasique du type sarcomateux, en passant par les stades intermédiaires de la réticulose et de la réticulosarcomatose.

La parenté entre toutes ces affections est certaine, du point de vue expérimental. Sur le plan clinique, ces maladies sont toujours systématisées et correspondent à des extensions par induction et non par métastase.

Quelle est la nature de cette irritation de système, les données sur ce chapitre sont entièrement inconnues, mais en sait-on davantage des leucoses ?... De plus, pourquoi l'irritation du système entraîne-t-elle des formations histologiques d'une malignité différentes ? A quoi sont dues ces différences de malignité, toutes questions restant encore sans réponse.

Mais l'opinion généralement admise est que le « quid ignotum » qui frappe électivement la peau et le système réticuloendothélial pour donner une réticulose n'est ni de l'inflammation pure, ni du cancer pur. Cette opinion se reflète dans la place nosologique attribuée aux réticuloses. Pour Sesary, leucose et réticulose sont deux mésenchymatoses, pour Cazal, il y a d'une part les hémoblastoses réticulaires, comprenant la réticulose histiomonocytaire et les granulomatoses, et d'autre part les hémoblastoses sanguines ou leucoses. Le caractère un peu moins aigu des réticuloses les place dans l'échelle de la gravité un peu au-dessous des leucoses et un peu au-dessus des granulomatoses. En somme, sur le plan clinique ou sur le plan expérimental, elles constituent des formes en quelque sorte dégradées de leucose, c'est-à-dire des métaplasies envahissantes de nature inconnue.

Une autre hypothèse que nous devons signaler est la théorie surrénalienne des réticuloses. Celle-ci a été défendue récemment par Mariani dans la « Minerva Medica » à la suite d'une publication concernant deux érythrodermies avec infiltrats réticulohistiocytaires. Ces auteurs imaginent même d'appliquer aux réticuloses cutanées la théorie de Selye concernant le syndrome général d'adaptation. Simple hypothèse d'après laquelle, disent-ils, la pré-

valence des altérations vasculaires, anatomiques ou fonctionnelles, l'intense réaction mésenchymateuse rapproche ces phénomènes des phénomènes complexes considérés habituellement comme les maladies du tissu collagène. Les lésions histologiques constatées au niveau de la peau sont à rapprocher des lésions obtenues au cours de perturbations neuro-endocriniennes vraies survenant après les maladies d'adaptation. Ils soutiennent même que dans les cas de réticulose cutanée, il existe une première phase d'atteinte locale entraînant au niveau de la peau des lésions spécifiques, précédant une deuxième atteinte plus générale, probablement aspécifique, portant sur tous les autres organes contenant du système réticuloendothélial par l'intermédiaire des centres neuro-végétatifs. Mais tout ceci nous paraît bien fragile, car les troubles endocriniens relevés dans ces affections sont bien constants.

En conclusion, la pathogénie est encore mystérieuse, tous les groupements nosologiques que l'on essaye d'opérer sont encore bien incertains, tant que nous échappe la cause des hémopathies.

CHAPITRE VII

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Un fait certain, nos essais ne nous ont pas donné de résultats plus favorables qu'aux autres auteurs. Toutes nos thérapeutiques ont, en effet, échoué. Un deuxième fait, qui est plus une impression qu'une certitude, tous nos traitements n'ont peut-être pas été tout à fait inoffensifs.

Quels traitements avons-nous utilisés ?...

1° Les traitements symptomatiques.

Ils s'adressaient surtout à l'anémie, aux douleurs, à l'infection, aux ulcérations, et aux tumeurs.

Nous avons utilisé pour cela largement la médication reglobulisante à base d'extraits hépatiques de fer, et de vitamine B12, la médication antihémorragique, les médications antibiotiques avec la pénicilline et les sulfamides. Nous tenons à signaler les bons effets comme médicament antiprurigineux du 4.506 R.P.

2° Les traitements à visées essentielles.

Dans le cas 1, nous avons utilisé le Glucantime, puis la radiothérapie, la Caryolysine, le phosphore radio-actif et les transfusions.

Dans le cas 2, la radiothérapie seule.

Dans le cas 3, la radiothérapie et les transfusions.

Résultats.

1° La **radiothérapie** nous semble, comme à tous les auteurs du reste, l'arme de choix contre la réticulose. Ces résultats sont souvent impressionnants et spectaculaires. En sachant que l'action se fait parfois dans des sens dissociés, très favorables sur les éléments cutanés et moins favorables sur l'équilibre cytologique sanguin, ce qui en fait parfois une arme à double tranchant et doit la faire réserver à la période de résistance du malade. Il faut toutefois souligner que dans notre cas 2, malgré un très mauvais hémogramme avant la radiothérapie, l'amélioration fut sensible au prix d'un traitement hépatique et vitaminique intense.

Son action est à distinguer nettement dans les formes histiocytaires où les cellules sont des cellules adultes, ces formes sont longtemps radio-sensibles. Dans les formes réticulaires, au contraire, son action est très passagère et ces formes deviennent vite radio-résistantes, comme notre cas 1 et notre cas 3.

2° La moutarde azotée.

Nous l'avons utilisée dans notre cas 1, la caryolysine, faite en deux séries rapprochées à 5 mgr. par jour, associée au thiomalate de soude, n'a entraîné qu'une amélioration passagère de l'état cutané, mais a entraîné par contre des perturbations sanguines graves, portant sur les globules rouges, sur les globules blancs et sur les plaquettes tombées à 60.000. Si bien, qu'il fallut avoir recours à des transfusions. Cette thrombocytopénie est bien classique maintenant dans les granulomatoses traitées par la caryolysine.

3° Le **phosphore radio-actif** tenté dans le cas 1, par analogie avec son emploi dans certaines leucémies, n'a pas apporté de résultat meilleur, et c'est même à la suite de ce traitement qu'ont été découverts pour la première fois, dans le sang, des éléments réticulaires (Cf. Obs. Gadrat et Margarot).

4° L'**uréthane** a été utilisée par Touraine dans une observation de réticulose à type de mycosis fongoïde qu'il rapporte dans le « Bulletin de la Société Française de Dermatologie » de décembre 1948, à la dose de 3 grammes par jour suivie par une exsan-

guino-transfusion de 7 litres, le malade est mort quelques jours plus tard dans un tableau de leucose aiguë.

5° Que penser des transfusions ?...

Sur les formes jeunes réticulaires, le potentiel évolutif grave les transfusions soutiennent l'état général, tout comme dans les leucoses aiguës, prolongeant en somme un peu leur évolution mais ne modifiant en rien l'issue fatale.

Les formes histiocytaires, moins sévères, bénéficient moins de celles-ci.

6° Nous n'avons pas tenté d'essais thérapeutiques avec la **Cortisone** ou l'**A.C.T.H.** Huber signale, en effet, que sur les 23 observations qu'il a dépouillées, une asthénie profonde est signalée 10 fois par les auteurs, soit dans 44 % des cas. Il pense que celle-ci est due à une atteinte élective du système réticulo-endothélial sur la glande surrénale par la prolifération réticulo-histiocytaire. Ceci joint aux troubles du métabolisme de l'eau, à l'hypotension artérielle, aux pigmentations fait incriminer les lésions des surrénales, et plusieurs auteurs, dont Sesary, ont noté à l'occasion des autopsies une atteinte du cortex surrénal dans les cas où l'asthénie avait été signalée. D'ici à penser que toute la prolifération du système réticuloendothélial correspond à un fonctionnement diminué des surrénales, le pas est vite franchi.

En fait, les essais thérapeutiques tentés avec la Cortisone ou l'A.C.T.H. n'ont pas amélioré la situation de façon sensible. Nous nous en référons pour cela aux observations de réticuloses traitées par A.C.T.H. publiées ces dernières années. Degos publie, dans le « Bulletin de la Société Française de Dermatologie » du 11 décembre 1952, une réticulose maligne, dont l'évolution fut rapidement fatale. Il publie dans le même journal les essais tentés avec une réticulose maligne à mastocytes. Haddida, dans le même journal, avait publié en juillet 1949 un même échec avec des extraits surrénaux. Dérot publie, dans le « Bulletin » de la Société des Hôpitaux de Paris, de février 1951, une observation de réticulose maligne non modifiée par l'A.C.T.H. Seul Bolgert publie une érythrodermie maligne radio-résistante améliorée par l'A.C.T.H.

En somme, quelques espoirs étaient nés de cette nouvelle hypothèse pathogénique, mais ils ont été bien décevants.

Indications.

Nous avons envisagé les méthodes et leurs résultats, voyons maintenant les indications.

1° A la phase locale de réticulose cutanée ou ganglionnaire isolée non hématopoïétique, non réticulémique.

Dans le premier cas nous avons utilisé le Glucantime, pensant à un mycosis fongoïde, l'évolution ultérieure ne devait pas en être modifiée. Par contre, c'est encore à ce stade que la radiothérapie agit le mieux. Celle-ci doit se faire le plus rarement possible en téléradiothérapie ou semitéléradiothérapie, mais de préférence par champs séparés, elle a alors un effet plus ou moins durable, mais il est certain que la nature cellulaire de l'infiltrat est prédominante. Si la cellule est jeune la radiothérapie doit être pratiquée mais en sachant que ces effets seront vite épuisés. Pour une cellule de type histiocyttaire, par contre, la radiosensibilité sera probablement assez prolongée.

2° A la phase histohématopoïétique ou phase d'extension. Le traitement, à notre avis, ne doit pas être trop agressif. La radiothérapie peut encore être tentée dans les formes histiocytaires surtout, mais le phosphore radio-actif ou la Caryolysine doivent être évités, si l'état de résistance du sujet est déjà très altéré.

3° A la phase réticulémique, il s'agit d'une leucose : plus grand chose ne peut être tenté ; le mieux à faire est de pratiquer un traitement symptomatique en s'adressant de préférence aux transfusions de sang frais.

En somme, la thérapeutique est décevante, la radiothérapie seule a de très bons effets, surtout pendant la phase d'évolution locale, mais dès la phase d'extension le processus semble échapper à la radiothérapie et le clinicien n'a plus alors qu'à veiller à l'apparition de la réticulémie ou à éviter de la précipiter par un traitement intempestif.

Comme pour toute tumeur maligne, la destruction précoce, au stade d'évolution locale, avant l'extension et la généralisation serait la seule chance de survie. Cette idée, en l'état actuel de nos connaissances, est malheureusement purement spéculative.

CONCLUSIONS

I. — Les formes cutanées des réticuloses n'ont pas d'individualité clinique permettant de les étiqueter, de façon certaine, ni même de les distinguer de certaines « réticuloses » voisines, telles que le mycosis.

II. — Les formes cutanées, lorsqu'elles sont primitives, ont une évolution clinique bien particulière : elles restent d'abord localisées à la peau, constituant un stade relativement curable pour ne pas dire réversible de la réticulose, mais elles sont néanmoins le prélude, parfois prolongé sur des années d'un dénouement terminal rapide dans un véritable tableau d'hémapathie.

III. — Par leur lenteur d'évolution combinée à la relative facilité de leur étude histocytologique, elles permettent dans une certaine mesure de faire la synthèse des réticuloses. Car, dans celles-ci, si les chemins qui conduisent au drame terminal sont quelque peu différents, celui-ci se joue autour de la pénétration sanguine d'éléments cellulaires monstrueux, de cette « réticulémie » dont on ne peut faire une forme à part puisqu'elle représente l'évolution fatale des réticuloses.

IV. — L'étiopathogénie des réticuloses cutanées reste plus qu'incertaine, mais il est avéré que le derme peut jouer le rôle d'un organe hémapoïétique et que si la cytopoïèse dermique est un fait indéniable, la cytodibase à partir des éléments dermiques est une quasi-certitude.

V. — L'intérêt de ce point de départ cutané réside dans l'espoir de trouver un jour une action thérapeutique valable sur ces

éléments formés dans des centres précocement repérables et parfois longtemps soupçonnables avant même le déclenchement de leur malignité, alors qu'on ne peut en l'état actuel de nos connaissances les découvrir que tardivement dans d'autres organes.

Les thérapeutiques que nous pouvons leur opposer pour l'instant ne sont que transitoirement palliatives, qu'elles se rattachent à l'action des rayons X ou des traitements voisins ou qu'elles se réclament de l'endocrinologie, de la substitution sanguine ou des médicaments de soutien.

Vu,	Vu,
Le Doyen :	Le Président de la Thèse,
H. HERMANN.	J. GATÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 5 Octobre 1953.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI et DUGAS. — Un cas anormal de mycosis fongoïde. Syndrome de réticulose hépato-splénique. *Le Sang*, p. 147, 1947.
- BACCAREDA. — Réticulohistiocytose cutanée hyperplasique bénigne avec mélanodermie. *Arch. f. Dermat. U. Syph.*, 179, 1939.
- BENARD (H.). — Leucémie chronique à monocytes. *S. M. H. P.*, 26 mars 1943.
- BETHOUX (L.), SEIGNEURIN (R.), CAZAL (P.). — Réticulose histiocytaire aiguë à localisations médiastinales, cutanées et mammaires. *Le Sang*, p. 414, 1944.
- BEZANÇON (J.). — Un cas de R. H. M. traité par moutarde à l'azote. *J. H. P.*, 2 avril 1948.
- BOULENGER (P.). — La réticulose histiocytaire aiguë à forme maligne. Thèse, Paris, 1941.
- BERNHEIM et FRANÇOIS. — La réticulose histiomonocytaire maligne de l'enfance. *Pédiatrie*, 1952, p. 511.
- CATHALA et BOULENGER. — La réticulose histiomonocytaire aiguë à évolution maligne. *P. M.*, 28, 1, 1941.
- Nosologie de la réticulose histiomonocytaire aiguë à évolution maligne. *P. M.*, 7, 5, 1941.
- CAZAL. — Un nouvel aspect de la médecine tissulaire, la réticulopathie et le système réticulo-histiocytaire. Paris, Vigot, 1942.
- La R. H. M. et ses limites nosologiques. Masson, Paris, 1946.
- CAZAL. — Etude cytologique de la réticulémie. *Soc. fr. hémat.*, 1946.
- CAZAL et BERTRAND. — Nosologie des « leucémies à monocytes ». *Paris Médical*, p. 414, 1945.
- CAZAL. — Conception générale des hémoblastoses. *S. H. P.*, 2 avril 1948.
- DEGOS. — R. H. M. cutanée à forme érythémateuse squameuse et ganglionnaire. *B. S. F. D. S.*, 5, 11, 48, p. 402.
- R. H. M. maligne à forme cutanée avec monocytémie et lymphocytémie à forme leucémique. *B. S. F. D. S.*, 1952, p. 415.
- R. H. M. cutanée et pulmonaire. *B. S. F. D. S.*, 1951, p. 381.
- R. H. M. maligne à forme multinodulaire avec cellules réticulaires dans le myélogramme. *B. S. F. D. S.*, 1941, p. 141.
- R. H. M. à type de placards psoriasiformes et tumoraux ulcérés. *B. S. F. D. S.*, 1941, p. 47.

- DEGOS. — R. H. M. à forme érythrodermique et ulcéreuse. B. S. F. D. S., 1951, p. 537.
- Heureux effets d'une greffe cutanée sur un tissu bourgeonnant de R. H. M. B. S. F. D. S., 1949, p. 345.
 - Réticulose à mastocytes. B. S. F. D. S., 1951, p. 435.
- DECOURT. — R. H. M. avec agranulocytose. Réf. S. H. P., 2 avril 1948.
- DEROT. — Considérations sur un cas de mycosis fongoïde et un cas de réticuloendothéliose maligne. Essai de traitement par l'exsanguino-transfusion. A.C.T.H. Réf. Soc. Méd. Hôp. Paris, 23 février 1951.
- DUVERNE, BONNAYMÉ, MOUNIER. — R. H. M. à forme érythrodermique. B. S. F. D. S., 1953, p. 182.
- DUVERNE, BONNAYMÉ, MOUNIER, MOYNE. — R. H. M. à forme mycosis fongoïde traité par le P.32. B. S. F. D. S., 1952, p. 390.
- FAVRE, CROIZAT, GUICHARD. — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. Ann. Méd., 34.
- GADRAT. — Un cas de R. H. M. traité par P. 32. B. S. F. D. S., 1952, p. 47.
- GATÉ. — Parakératose simulant un érythème prémycosique. Réticulose ganglionnaire. B. S. F. D. S., 1950, p. 441.
- Réticulose subaiguë à forme cutanéoganglionnaire splénique. Lyon Médical, 1948, p. 433.
- DE GRACIANSKI. — I. - Les hématodermies. Paris, Masson, 1949. — II. - Les manifestations cutanées de la réticulose histiomonocytaire. Etude critique. S. H. P., 2 avril 1948.
- A propos d'un cas de R. H. M. subaigu chez un nourrisson. S. H. P., 20 juin 1953.
- GUICHARD et COURJON. — Lymphadénie aleucémique par réticulo-endothéliose monoblastique. Réf. Lyon Médical, 1946, p. 181.
- HADDIDA. — R. H. M. maligne leucémique. B. S. F. D. S., 1949, p. 361.
- HUBER. — A propos d'un cas de R. H. M. aigu du nourrisson. S. H. P., 25 décembre 1952.
- LE COULANT et FAURE. — Réticulose à manifestations cutanées et viscérales multiples. Annales Dermatologies, 1948.
- LÉGER (Lucien). — La réticulopathie maligne systématisée et son traitement (10 obs.). Le Sang, 1951, p. 765.
- OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Les réticuloses et réticulo-endothélioses. Etude anatomo-clinique et expérimentale. Le Sang, p. 892, 1934.
- PAYENNEVILLE et CAHLIAU. — Etude d'un cas de leucémie cutanée de forme mixte, généralisation secondaire et syndrome leucémique aigu terminal. A. Dermat., 1930, 844-866.
- MARIE (Julien). — A propos d'un cas de réticulose pulmonaire et cutané apyrétique du nourrisson. P. M., 1941, p. 1146.
- Réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson. S. H. P., 26, 9, 1952.

- MARGAROT, CAZAL. — Une forme cutanée et ulcéreuse de R. H. M. avec monocytémie. B. S. F. D. S., 13 décembre 1951, p. 525.
- MARIANI. — Trois cas d'érythrodermie par R. H. M. Minerva Medica, mars 1953.
- MOURIQUAND. — Etude anatomo-clinique d'une forme aiguë généralisée de R. H. M. Journ. de Médecine de Lyon, 1947, p. 77.
- SESARY. — Classification des réticulo-endothélioses. P. M., N° 53, p. 666.
- Diagnostic et nosologie des réticuloses cutanées. P. M., 1944, p. 98.
 - Conception générale des réticuloses et de leurs formes cutanées. P. M., 28 août 1948.
 - Les réticuloses cutanées. Maroc Médical, novembre 1950.
 - Les réticuloses cutanées. Ann. Derm., juillet 1952.
 - Une forme cutanée de réticulose aiguë maligne. Presse Médicale, N° 63, 1941, p. 801.
- SESARY, BOLGERT et BOULENGER. — Réticulomatose cutanée (premier cas). D. S., 1941, 704.
- SESARY (A.), DECOURTIOUX (M.) et BOLGERT (M.). — Réticulomatose cutanée (second cas). D. S., 1941, p. 707.
- SESARY (A.), HOBOWITS (A.) et MASCHAS (H.). — Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et dans le sang circulant. B. S. F. D. S., 1938, p. 395.
- SESARY (A.) et BOUVRAIN (Y.). — Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. B. S. F. D. S., 1938, p. 254.
- SESARY et BOLGERT. — Réticulose érythrodermique avec réticulémie. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1942, p. 295.
- SESARY, BOLGERT et CHAPUIS. — Réticulose érythrodermique avec passage dans le sang de monocytes atypiques. Ann. Derm., 1945, p. 83.
- SESARY, BOLGERT, LE SOUT et HARMEL-TOURNEUR. — Réticulose métaplasique simulant le mycosis fongoïde. Soc. Dermat. Ap., 11 novembre 1943.
- SESARY, BOLGERT et GALMICHE. — Réticulose épithéloïde polymorphe. B. S. F. D. S., 1945, p. 72.
- SPILMANN WATRIN. — Lymphodermie à évolution lente. B. S. F. D. S., 1937, p. 1613.
- TOURAINÉ. — La R. H. M. à type de mycosis fongoïde, terminaison en leucose aiguë. B. S. F. D. S., 1948, p. 411.
- TASEL, LE COULANT. — Une R. H. M. à manifestations cutanées tumorales nécrotiques et ulcérées. Ann. Derm., 1950, p. 125.
- VACHON, MOREL. — A propos d'un cas de R. H. M. maligne. Journ. Méd. Lyon, 1948, p. 701.
-

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	11
OBSERVATIONS	15
PLAN	23
ÉTUDE CLINIQUE DES RÉTICULOSES CUTANÉES	25
ÉTUDE HISTOLOGIQUE DES RÉTICULOSES CUTANÉES	31
a) La peau	32
b) Les ganglions	34
ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE DES RÉTICULOSES CUTANÉES	37
a) Le sang)	37
b) La moelle	43
ÉVOLUTION CLINIQUE ET PRONOSTIC	45
a) Formes aiguës	48
b) Formes chroniques	50
ÉTIO-PATHOGÉNIE	55
TRAITEMENT	59
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAPHIE	65
